

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE
PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION
DU 4 MAI 1914

(Section d'Histoire Naturelle et de Pharmacie)

EAUX DISTILLÉES
LEUR COMPOSITION

ORIGINE DES PRINCIPES QU'ELLES RENFERMENT

PAR

A. JUILLET

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES
CHARGÉ DE COURS A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE MONTPELLIER



MONTPELLIER
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

—
1914



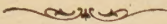
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551612_0019

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE
PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION
DU 4 MAI 1914

(Section d'Histoire Naturelle et de Pharmacie)



EAUX DISTILLÉES
LEUR COMPOSITION

ORIGINE DES PRINCIPES QU'ELLES RENFERMENT



PAR

A. JUILLET

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES
CHARGÉ DE COURS A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE MONTPELLIER



MONTPELLIER
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

—
1914

JUGES DU CONCOURS

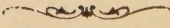
MM. GUIGNARD, *président*
BOURQUELOT.
RADAIS.
COUTIERE.
PERROT.
JADIN.
BRUNTZ.

JUGES SUPPLÉANTS

MM. GRIMBERT.
GUERIN.
LUTZ.
HERISSEY.

CANDIDATS

MM. GORIS.
JUILLET.
LAUNOY.
LAVIALLE.
SARTORY.



PLAN DU MÉMOIRE

	PAGES
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE

Eau distillée....	7
1° <i>Préparation de l'eau distillée officinale</i>	10
2° <i>Méthodes d'essai officinales</i>	13
3° <i>Impuretés de l'eau distillée</i>	15
4° <i>Eau distillée purissime : préparation</i>	19
5° <i>Méthodes d'essai de l'eau distillée purissime</i>	25
Usages	28
CONCLUSIONS	29

DEUXIÈME PARTIE

Etude générale des eaux distillée aromatiques	31
CHAP. I. — Origine des principes des eaux distillées.....	32
1° <i>Généralités sur les essences et leur origine</i>	32
2° <i>Formation des essences par dédoublement d'un gluco-</i> <i>side ; glucosides cyanhydriques</i>	32 37
3° <i>Localisation de ces principes</i>	42
Localisation spéciale des principes actifs dans :	
1° <i>L'écorce de cannelle</i>	50
2° <i>Les feuilles de laurier-cerise</i>	51
3° <i>Les fleurs d'oranger</i>	52
4° <i>Les sommités de menthe</i>	54

5° <i>La rose</i>	55
6° <i>Les fleurs de tilleul</i>	57
7° <i>La racine de valériane</i>	59
CONCLUSIONS et classification des eaux distillées	60
CHAP. II. — Préparation, caractères, conservation des eaux distillées aromatiques	62
1° <i>Préparation</i> (choix de l'eau et de la drogue, modes distillatoires, proportions de drogue et de distillat....	62
2° <i>Eaux distillées alcoolisées et eaux artificielles</i>	68
3° <i>Caractères généraux, essais</i>	72
4° <i>Altérations</i>	75
5° <i>Procédés de conservation</i>	79
CONCLUSIONS	86

TROISIÈME PARTIE

Etude spéciale des eaux distillées	87
CHAP. I. — Eaux à principes préformés	87
1° <i>Eau distillée de cannelle</i>	87
2° — <i>de fleur d'oranger</i>	90
3° — <i>de menthe poivrée</i>	94
4° — <i>de rose</i>	96
5° — <i>de tilleul</i>	99
6° — <i>de valériane</i>	101
CHAP. II. — Eaux à principes non préformés. Eau distillée de laurier-cerise	103
1° <i>Préparation</i>	103
2° <i>Constituants et caractères</i>	109
3° <i>Procédés de dosage et filtre</i>	111
4° <i>Substitutions et falsifications</i>	121
5° <i>Incompatibilités</i>	125
6° <i>Altérations</i>	129
Usages	132
CONCLUSIONS	133
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)	135

(1) Les dates en caractères gras ou suivies d'un * renvoient seules à l'index bibliographique.

INTRODUCTION

Les eaux distillées ont une histoire médicale étroitement liée à celle des essences et de l'alcool : aussi, ne saurait-on fixer l'époque où elles furent obtenues pour la première fois. Il est probable cependant que la distillation des plantes aromatiques est très ancienne et a dû être réalisée dès la découverte des appareils distillatoires ; mais on en est réduit aux suppositions mentionnées à ce sujet dans différents ouvrages (GILDEMEISTER 1912).

Les seuls documents précis que l'on possède à ce sujet remontent au 9^e siècle. A cette époque, les Arabes connaissaient les procédés de préparation de quelques essences, de l'alcool et de l'eau distillée, et ils utilisaient des appareils distillatoires assez perfectionnés pour permettre de leur attribuer une connaissance déjà très avancée de la distillation (GEBER ou DSCHABIR, MÉSUE LE JEUNE dans l'*Antidotarium seu Grabaddin medicamentorum compositorum libri XII*, chapitre *De oleis*).

A la même époque, IBN CHALDUN mentionne qu'au 8^e siècle l'eau distillée de rose était un article de commerce très important chez les Perses. NONUS THEOPHANUS, AVENZOAR, SYNESIUS de Constantinople citent ce produit comme un médicament usuel ; et ABULCASIS (12^e siècle), dans son *Liber servitoris*, donne de la distillation de l'eau une description des plus précises.

Quelques procédés et appareils distillatoires furent alors connus des Occidentaux. Mais les notions qu'ils en avaient étant insuffisantes, il fallut imaginer de nouvelles méthodes et de nouveaux appareils. Les travaux et les enseignements de VITTALIS DE FURNE (1327), de THADDEUS (1303) et de quelques autres contribuèrent beaucoup au développement de cet art ; aussi dès le 14^e siècle, les alambics avaient-ils pris dans les laboratoires des apothicaires une place prépondérante. Sous l'influence des obscures théories de l'alchimie et des recherches de la « Quinta essentia », la distillation des simples fut pratiquée avec succès ; les eaux distillées

prireut dès lors, dans la pratique médicale, la place prépondérante qu'elles devaient conserver pendant plusieurs siècles, comme l'expriment les *Antidotaria*, les *Dispensatoria*, les tarifs des épiciers et des apothicaires, et surtout les nombreux traités sur la distillation qui furent publiés à cette époque.

Le type des traités sur la distillation est certainement celui de JÉRÔME BRUNSCHWIG (1450-1534) : il eut d'ailleurs un retentissement considérable si l'on en juge par ses nombreux imitateurs. Les travaux sur la préparation des eaux distillées se multiplièrent en effet, et la vogue devait en être très grande comme l'atteste le succès de certains d'entre eux (1).

Peut-être l'interprétation donnée à la constitution des huiles essentielles explique-t-elle l'engouement que l'on eut encore par la suite pour les eaux distillées.

HERMANN BOERHAVE (1668-1738) décrit, en effet, dans son traité de chimie, les huiles essentielles comme constituées par deux éléments : un principe résineux insoluble dans l'eau, *mater*, et un principe très subtil, éthéré, impondérable, soluble dans l'eau, *spiritus rector*. Ce dernier caractérisait les huiles essentielles et renfermait tous les principes aromatiques et actifs de la drogue, si bien que de la solubilité de *spiritus rector* dans l'eau, il s'ensuivait que les eaux distillées devaient présenter au plus haut point toutes les propriétés actives des drogues. Cette façon de voir était d'ailleurs basée sur des interprétations bien antérieures et remontant au moyen âge. Mais « l'énoncé de BOERHAVE, sur la constitution dualisque des huiles volatiles, fut alors universellement reconnu comme donnant des vertus merveilleuses des eaux distillées l'explication la plus rationnelle, et il resta dans l'art de guérir un document immuable » (GILDMEISTER 1912, p. 59).

Au 18^e siècle, les eaux distillées sont à leur apogée. N. LEMERY (1763) en décrit près de 200 et toutes de composition très variable. Elles sont obtenues avec des végétaux et des produits végétaux les plus divers, souvent associés en grand nombre dans la même préparation (33 dans l'eau *pectorale de Mynsicht*, 46 dans l'eau *divine cordiale*). Ailleurs, ce sont des animaux et des produits animaux qui sont employés seuls ou associés aux ingrédients précités, et leur nombre rivalise toujours avec l'originalité du choix. Les substances minérales ne sont pas oubliées et certai-

(1) LAURENS CATELANS, *Traité des eaux distillées qu'un apothicaire doit avoir en sa boutique* : éditions de 1623, 1643, 1654, 1656, 1663, 1670, 1672, 1681, 1681, 1693.

nes eaux distillées ne sont que des solutés minéraux plus ou moins aromatisés.

Les procédés préparatoires comportent des variations infinies, chacune de ces eaux distillées ayant un mode de préparation particulier. L'excipient est tantôt l'eau ordinaire, une eau distillée aromatique, des infusions préparées avec quelques-unes ou la totalité des substances employées, ou le suc de plantes vertes, tantôt une liqueur alcoolique ou acétique, vin, alcool, vinaigre. La macération préalable est une opération courante : elle s'effectue à chaud, à froid, pendant quelques heures ou plusieurs semaines ; il est certain que, dans ces conditions, une fermentation putride devait s'établir et rendre plus complexe encore la composition du distillat. La distillation elle-même a lieu à feu nu, au bain-marie, au feu de sable, et de multiples cohobations sont parfois prescrites.

Il aurait fallu, à n'en pas douter, une réaction très violente pour écarter de la pratique courante ces préparations, tenant plutôt de la magie que de la pharmacie.

Malgré les sages conseils de BOUILLON-LAGRANGE (1800), le Codex de 1818 cite encore 51 eaux distillées et plusieurs *etc.* figurant dans la nomenclature doivent faire considérer ce nombre comme un minimum.

Les Codex de 1837 et 1866 témoignent de la même hésitation à se défaire de ces vieux remèdes ; le premier cite encore 42 hydrolats, sans fixer le nombre des eaux distillées inodores, et le second agit avec la même libéralité.

Pour la première fois, le nombre des eaux distillées est fixé exactement à 22 par le Codex de 1884 ; celui de 1908 devait en réduire le nombre à 8 :

Eau distillée ordinaire, eaux distillées de cannelle, de fleur d'oranger, de laurier-cerise, de menthe, de rose, de tilleul, de valériane.

Les pharmacopées étrangères actuelles n'ont pas traité avec moins de sévérité ces vieilles formes médicamenteuses, bien que certains formulaires officiels soient encore très généreux, comme l'indique le tableau I.

TABLEAU I

EAUX DISTILLÉES INSCRITES DANS LES PHARMACOPÉES ÉTRANGÈRES

PHARMACOPÉES	Allemande 1910	Anglaise 1898	Belge 1906	Chilienne 1905	Espagnole 1905	États-Unis 1905	Grecque 1909	Italienne 1909	Japonaise 1907	Portugaise 1876	Russe 1902	Suisse 1907
Amande amère.....	—	—	—	—	—	a	2	—	—	2	—	—
Aneth.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anis.....	—	—	a	—	—	a	—	—	—	—	—	—
Camomille.....	—	—	a	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Cannelle *.....	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—	—	—
Carvi.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cerise.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—
Ecorce de citron.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ecorce d'orange amère..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fenouil.....	—	—	a	—	—	a	—	—	—	—	—	—
Fleur d'Oranger *.....	—	—	a	—	—	2	—	—	a	—	—	—
Hysope.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Laitue.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Laurier-Cerise *.....	—	—	—	—	—	—	—	—	(IV)	—	—	—
Mélisse.....	—	—	a	—	—	—	2	—	—	2	—	—
Menthe (poivrée* ou verte)	—	2	a	—	—	2 a	5	—	—	3	a	—
Piment ⁽¹⁾	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rose *.....	a	—	a	—	—	2	—	—	a	—	a	—
Sureau.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tilleul *.....	—	—	—	—	—	—	2	—	—	2	—	—
Valériane *.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Totaux.....	5	12	9	8	11	11	36	11	10	22	6	6

L'Eau distillée ordinaire figure dans toutes ces Pharmacopées

(1) Eaux distillées inscrites au Codex français (1908).

(a) Eaux artificielles.

(I) *Pimenta officinalis*.(II) et eau distillée d'*Hamamelis* (écorce).

(III) et eau distillée de résine de pin.

(IV) remplacée par les eaux distillées de *Prunus Armeniaca* et *P. macrophyllae*.

Les chiffres arabes inscrits dans les colonnes correspondent au nombre d'eaux distillées de la même sorte inscrites dans telle pharmacopée.

L'examen de ce tableau permet de constater aussi que les eaux distillées figurant dans les pharmacopées ne sont plus que des eaux aromatiques, les PHARMACOPÉES ESPAGNOLE (1905), GRECQUE (1909), PORTUGAISE (1876), faisant seules exception avec l'eau distillée de laitue. Ainsi les eaux distillées inodores ont presque totalement disparu des formulaires officiels (1), et ce seul fait est une des manifestations les plus typiques de la décadence de ces formes médicamenteuses en général.

Il est possible que cette décadence des eaux distillées s'accroisse encore et qu'en dehors des eaux pourvues de caractères organoleptiques remarquables ou de principes réellement actifs, un certain nombre d'entre elles disparaissent des pharmacopées, la base d'une pharmacopée générale ne pouvant être établie que sur « l'absolu nécessaire et bien constaté », comme l'avait déjà dit à ce sujet BOUILLON-LAGRANGE.

J'ai voulu faire dans ce travail une étude aussi détaillée que possible des eaux distillées aromatiques du Codex français de 1908, en les comparant aux formules que donnent de ces mêmes eaux quelques pharmacopées étrangères.

Les appareils distillatoires ne seront pas décrits, sauf dans les cas particuliers où leur étude s'impose. M. BERTHELOT (1889), J. DUJARDIN (1900), SCHREINER OSWALD (1900) ont fait de cette question des exposés extrêmement précis et détaillés ; je n'en aurais donné ici qu'une analyse trop courte pour être utile, et je préfère renvoyer le lecteur à ces études magistrales.

Par contre, l'eau distillée ordinaire ne pouvait être omise : sa

(1) Les propriétés des eaux distillées inodores furent discutées pendant longtemps. Vers la fin du XVIII^e siècle les premiers doutes se manifestent à leur égard, mais elles sont aussitôt défendues avec âpreté (de LUNEL ou DE LUNEL, 1787* et 1801*), et on les inscrit au formulaire officiel de 1818. Les attaques dont elles sont l'objet se précisent cependant : on cherche alors les propriétés permettant de les distinguer de l'eau distillée ordinaire avec laquelle leurs détracteurs veulent les confondre. Incompatibilités, présence de sels ammoniacaux, propriétés physiques et physiologiques sont les principaux arguments invoqués par leurs défenseurs (ADER et QUESNEVILLE 1830*, BOULLAY 1829*, EM. MOUCHON 1832*, LE CANU 1834*). MAYET les défendait encore devant la Commission du Codex de 1866 (*Journ. de Pharm. et de Chim.* (3), XXXIX, p. 448, 1861). Mais le doute a fini par triompher, et après leur avoir reconnu autrefois des propriétés merveilleuses, la thérapeutique d'aujourd'hui ne leur en accorde plus aucune.

préparation, les dangers que présentent certaines de ses applications en ont fait une question d'un grand intérêt pratique.

Ce travail comprendra trois parties :

I^e PARTIE : Etude de l'eau distillée ordinaire.

II^e PARTIE : Origine des principes des eaux distillées aromatiques. Généralités sur leurs modes de préparation, leurs caractères et leurs altérations.

III^e PARTIE : Etude spéciale des eaux distillées officinales.

PREMIÈRE PARTIE

EAU DISTILLÉE

Aqua destillata

Eau de rivière ou de source..... Q. V.

Distillez dans un alambic, en maintenant une ébullition modérée. Essayez de temps en temps le produit avec les réactifs indiqués ci-après, et ne commencez à le recueillir qu'à partir du moment où il est sans action sur eux.

Arrêtez l'opération lorsqu'il ne reste plus dans la cucurbite que le quart de la quantité d'eau qui y a été introduite.

CARACTÈRES. — *L'eau distillée ne doit pas modifier la couleur du papier de tournesol rouge ou bleu. Evaporée à siccité, elle ne doit laisser aucun résidu. Additionnée de deux volumes d'eau de chaux, elle doit rester limpide. Les azotates d'argent et de baryum, l'oxalate d'ammonium, le bichlorure de mercure, le sulfure d'ammonium ne doivent y produire ni trouble, ni coloration. L'eau distillée ne doit pas réduire le permanganate de potassium en solution au millième.*

OBSERVATION. — *Il est bon, dans le but de fixer l'ammoniaque, d'additionner l'eau à distiller de 0,10 gramme de sulfate d'aluminium par litre (CODEX 1908, p. 204).*



Il avait été admis depuis assez longtemps que l'eau distillée officinale présentant les caractères d'identité indiqués par les pharmacopées officielles n'avait pas une pureté absolue et était loin de répondre, par sa composition exacte, à la formule H^2O

que semblait devoir lui accorder théoriquement son mode de préparation.

On savait en effet qu'au cours de la distillation, elle entraînait toujours un certain nombre d'impuretés provenant soit de l'appareil, soit de l'eau employée pour son obtention, et se chargeait ensuite de substances organiques et inorganiques cédées par l'atmosphère ou par les vases dans lesquels on la plaçait. Ces impuretés existent souvent en quantités inappréciables quand on emploie les réactifs ordinaires et nécessitent pour leur recherche et leur élimination une technique qui n'est pas décrite dans les pharmacopées officielles.

On avait bien fait remarquer les inconvénients que présentaient ces impuretés et les difficultés que l'on éprouvait à les éliminer. Ainsi, pour ne citer que certaines de ces observations, I.-S. STAS montrait, dès 1867, la présence constante de l'ammoniaque dans les eaux, distillées par lui avec le plus grand soin. Plus récemment, TH. RICHARD et R. WELLIS (1905) disaient quelles difficultés ils avaient éprouvées pour se procurer l'eau distillée absolument pure, indispensable à leurs recherches.

Mais ces quelques faits, très curieux sans doute, ne paraissent avoir qu'une importance toute théorique, susceptible d'intéresser seulement les chimistes. L'eau distillée officinale suffisait pour les besoins et les usages courants de la pharmacie, et ses impuretés devaient être négligées dans la pratique pharmaceutique.

Or, pendant ces dernières années, une série d'observations effectuées, surtout à propos des solutions salines employées comme adjuvant de l'injection du 606 ou arsénobenzol d'EMULICH, venaient bouleverser complètement l'opinion que l'on avait sur l'eau distillée officinale et son rôle en pharmacie (1).

(1) Tous les arguments qui ont été invoqués pour mettre en suspicion l'eau distillée ordinaire n'ont pas cependant une égale valeur. Ainsi, VON A.-G. BARLADEAN (1913*1, p. 486) croit devoir rappeler que C. PHYSALIX (1892*) aurait observé la mort de certains Céphalopodes quand on les plongeait dans l'eau distillée ; et cette mort, que précédaient de violentes convulsions, ne devait être attribuée qu'aux impuretés de l'eau distillée. Je me suis reporté au texte de C. PHYSALIX : cet auteur dit en réalité (p. 218). « A côté des poisons convulsivants, il faut placer l'eau douce. Son action a déjà été constatée par P. Bert. L'animal, dès qu'il a été plongé dans l'eau douce, etc... ». Donc l'eau distillée ne doit pas être incriminée ici. D'ailleurs, C. PHYSALIX étudiait les Céphalopodes marins et leur mort par immersion dans l'eau douce, même distillée, eût mérité une toute autre explication que celle donnée par VON A.-G. BARLADEAN.

Il avait été reconnu déjà que les injections sous-cutanées ou intra-veineuses de sérum artificiel, celui au chlorure de sodium en particulier (solution salée, sérum physiologique), provoquaient des élévations de température souvent considérables, parfois même des phénomènes d'intoxication assez graves, que l'on groupait sous le nom de *fièvre chlorurée* ou *fièvre saline* ; ils étaient attribués tantôt à une action du sel lui-même, tantôt à la concentration de la solution, celle-ci fût-elle maintenue dans les limites d'une isotonie sensible.

EHRLICH montrait, comme d'autres l'avaient déjà constaté, que les injections répétées de 606 déterminaient parfois des phénomènes secondaires tels que fièvre, céphalalgie, vomissements, diarrhée incoercible : ils furent attribués au sérum physiologique et assimilés à la fièvre saline (WILLIAN, 1911).

Cependant, GALLEWSKY (de Dresde) reconnaissait une corrélation étroite entre les phénomènes qu'il observait chez ses malades et l'origine de l'eau distillée employée pour la préparation de ses solutions. Enfin, WECHSELMANN (1911) établissait que la fièvre chlorurée sodique et les réactions consécutives aux injections de salvarsan n'étaient pas provoquées par le chlorure de sodium, mais *devaient être attribuées à l'eau distillée*. Celle-ci jouait, en effet, un rôle très important par sa faune, par sa flore et par les cadavres des microorganismes injectés avec le sérum après sa stérilisation.

Peu après, YAKIMOFF démontrait expérimentalement le rôle de ces derniers, c'est-à-dire les rapports étroits existant entre le mode d'action du médicament et la présence des microorganismes dans le courant sanguin ou leur introduction au moment de l'injection. C'est ainsi que, suivant les espèces microbiennes, la toxicité du salvarsan pouvait s'accroître dans des proportions considérables et atteindre trois cents fois celle que présentait ce produit quand on l'injectait seul ou à un animal sain. Il montrait, lui aussi, que les cadavres de bactéries pouvaient avoir la même action que les bactéries vivantes, faits d'ailleurs maintes fois confirmés déjà par les observations de plusieurs biologistes, et suivant lesquels la stérilisation, en tuant les bactéries, laisse intacte l'endotoxine qui, en diffusant alors dans la solution, exalte encore ses effets nocifs.

D'autre part, sous l'influence des cadavres des bactéries, les cellules de l'organisme offrent plus d'affinité pour l'arsenic. Elles absorbent une plus grande quantité du dérivé arsenical ou le décomposent avec plus d'activité. Le pouvoir organotrope étant ainsi

exalté, les spirochètes absorbent moins de salvarsan que dans des conditions normales, ils sont moins atteints, d'où une stérilisation moins avancée de l'organisme, abstraction faite de la réaction fébrile qui, sur un individu affaibli par la maladie, peut avoir les plus fâcheux effets (EHRlich).

Ces faits ne furent pas les seuls invoqués dans le procès intenté à l'eau distillée officinale. Les impuretés d'ordre inorganique, en effet, furent également incriminées, et leurs méfaits associés à ceux des bactéries et de leurs cadavres. Tour à tour, EMERY (1912), R. MATZENAUER montrèrent que les substances minérales (silicates alcalins, métaux) cédés à l'eau soit par l'appareil distillatoire, soit par les récipients dans lesquels on la plaçait, pouvaient provoquer une décomposition du salvarsan et déterminer ainsi des phénomènes d'intoxication, comme essaye encore de le démontrer von A.-G. BARLADEAN (1913').

Il est donc de quelque utilité d'examiner les modes de préparation et les essais officinaux de l'eau distillée, d'exposer les critiques que l'on peut leur adresser et les moyens qui ont été proposés pour éviter les dangers que présente son emploi.

1° PRÉPARATION DE L'EAU DISTILLÉE OFFICINALE

a) *Choix de l'eau.* — Notre formulaire officiel indique d'employer l'eau de rivière ou de source : l'insuffisance de cette prescription est manifeste, les qualités que devra présenter cette eau n'étant pas précisées. Pharmacologistes et chimistes s'accordent à reconnaître que l'eau employée pour cette préparation doit être aussi peu chargée que possible en matières salines et privée de substances organiques ou minérales susceptibles d'être entraînées par la vapeur d'eau ou de se décomposer à la température d'ébullition en complexes volatils.

Aussi, quelques pharmacopées étrangères sont-elles beaucoup plus précises sur ce point : La PHARMACOPÉE ANGLAISE (1893, p. 42) conseille l'emploi d'« une bonne eau potable naturelle »; pour la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE (1905, p. 75), le choix d'une « eau la plus pure possible » s'impose. La PHARMACOPÉE SUISSE (1907, p. 49) dit que l'eau employée pour la distillation doit être une « eau débarrassée autant que possible des sels ammoniacaux, des chlorures et des matières organiques ». Si la PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS (1905, p. 54) ne précise pas les qualités de l'eau à utiliser pour la préparation de l'eau distillée, elle a soin (p. 50), à l'article Aqua,

Water de donner les caractères de l'eau à employer en pharmacie ; comme dans la formule elle ne désigne l'eau à distiller que du nom *Water*, sans autre indication, il en résulte que l'eau destinée à la distillation devra répondre à tous les caractères chimiques signalés à ce dernier article.

Or, le CODEX FRANÇAIS donne, lui aussi, avec autant de scrupule que la PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS, les caractères auxquels doit répondre une eau potable (p. 210). Il aurait donc suffi de remplacer l'indication « eau de source ou de rivière » par « eau potable », pour combler cette lacune fâcheuse sur le choix de l'eau à distiller et mettre la formule du CODEX FRANÇAIS à l'abri de toute critique, tout au moins sur ce point.

b) *Traitement préalable*. — Il ne saurait être considéré comme accessoire, même avec une eau répondant absolument aux caractères de l'eau potable : une telle eau est toujours susceptible, quelle que soit sa pureté, de dégager des traces d'ammoniaque, ce qu'il importe de toujours éviter. Néanmoins, la pharmacopée française seule indique et précise cette fixation de l'ammoniaque et elle est, sur ce point, supérieure à bien des pharmacopées étrangères.

Ce traitement préalable de l'eau était déjà conseillé par le Codex de 1884, et avait été proposé par MARAIS (1861) pour le Codex de 1866 (lait de chaux pour la fixation de l'acide carbonique, de l'acide chlorhydrique et le déplacement rapide de l'ammoniaque et des produits ammoniacaux). Son observation ne fut pas agréée.

Le chlorure de baryum fut également proposé : VOGEL démontrait les dangers que présenterait son emploi avec les eaux magnésiennes, susceptibles de le décomposer en donnant de l'acide chlorhydrique (1842).

L'acide sulfurique, l'acide phosphorique ont été conseillés : PELLETIER remplaçait l'acide phosphorique par le phosphate acide de chaux.

Le sulfate de magnésium, corps neutre, satisfait mieux aux précautions que nécessite l'emploi d'alambics métalliques, et évite une attaque qui eût été certaine avec les acides ou les sels acides précités ; mais il est insuffisant pour l'acide carbonique.

c) *Distillation*. — Elle présente des difficultés. Le choix de l'alambic n'est pas inutile. La PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS conseille l'emploi d'un réfrigérant en étain pur ou en verre ; la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE dit de n'utiliser qu'un alambic bien pro-

pre, et l'emploi d'un appareil distillatoire spécial est exigé par la PHARMACOPÉE RUSSE (1910, p. 51).

La cucurbite ne sera remplie qu'aux trois quarts, et la distillation conduite avec ménagement, en maintenant une ébullition modérée. On évite ainsi un excès de pression et, par suite, une surélévation de la température de l'eau dans la cucurbite, favorisant une décomposition rapide de certains corps dissous, et enfin le passage, dans le serpent, de gouttelettes projetées par une ébullition tumultueuse.

L'élimination des premières parties distillées est de toute nécessité. Cette portion de distillat est toujours riche en oxygène, en acide carbonique, en ammoniacque, en sels ammoniacaux ou en impuretés provenant du serpent. Le Codex de 1818 exigeait l'élimination du premier dixième du distillat ; le Codex de 1837 éliminait le premier quart. MARAIS (1861) critiqua cette technique hasardeuse et, rappelant les observations de GUÉRANGER et de GREINER, il montra que la quantité de distillat à rejeter fixée par le Codex de 1837 était trop élevée; à son avis, il était préférable de s'assurer, par des réactifs appropriés (nitrate d'argent, oxalate d'ammoniacque, sous-acétate de plomb), de la pureté du distillat et de ne commencer à le recueillir qu'à ce moment précis (1). Cette technique, beaucoup plus rationnelle, était adoptée par le Codex de 1866, et les éditions suivantes n'y ont apporté aucune modification. Elle est, d'ailleurs, adoptée par la plupart des pharmacopées étrangères.

Enfin, le volume d'eau à laisser dans la cucurbite, à la fin de l'opération, et que notre Codex fixe au quart du volume total employé est suffisant pour éviter une surchauffe de l'eau par la présence d'un excès de substances en dissolution et une décomposition pyrogénée des matières organiques.

Toutes les pharmacopées ne donnent pas de mode préparatoire de l'eau distillée, et certaines d'entre elles se contentent simplement d'énumérer les caractères auxquels doit répondre cette eau (PHARMACOPÉE ALLEMANDE, 1910).

Les eaux distillées commerciales sont donc tacitement conseillées. Nous aurons à revenir, plus loin, sur les caractères et les dangers de ces eaux.

(1) D'où le danger que présentent les appareils à distillation continue.

2° MÉTHODES D'ESSAI OFFICINALES

a) *Acidité et alcalinité*. — La réaction de l'eau est déterminée au papier de tournesol et la neutralité est exigée.

G. REBIÈRE (1912¹) a montré que des eaux distillées commerciales ré pondant à ce caractère de neutralité étaient susceptibles cependant de posséder une acidité appréciable. Opérant sur 250 cm³ additionnés de V gouttes de phénolphtaléine et s'entourant de précautions rigoureuses pour ses essais, il constate dans ces eaux distillées, soi-disant officinales, une acidité telle que la neutralité ou une légère alcalinité ne pouvaient être atteintes qu'avec des quantités assez élevées de soude déci-normale (0,8 à 15,2 cm³ par litre). Cette acidité atteignait 0,4 cm³ de soude N/10 pour une eau distillée obtenue par l'auteur en employant un réfrigérant argenté et soumise avant les essais à une longue ébullition.

L'insuffisance d'un simple essai à un papier tournesol est donc manifeste, et c'est d'autant plus regrettable que l'emploi de l'eau distillée commerciale en pharmacie est chaque jour plus fréquent.

b) *Résidu fixe*. — Le Codex exige l'absence totale de résidu fixe. C'est peut-être une prescription excessive, d'autant plus que le volume sur lequel doit porter l'essai n'est nullement indiqué. Pareil rigorisme, sans doute justifié en théorie, est pratiquement irréalisable avec la technique officielle de la préparation. Si plusieurs pharmacopées étrangères sont aussi exigeantes, elles ont eu soin, par contre, de définir les conditions de cet essai. Ainsi, la PHARMACOPÉE SUISSE fixe à 100 cm³, la PHARMACOPÉE ANGLAISE à 25 cm³, la PHARMACOPÉE ITALIENNE (1909, p. 22) à 10 cm³, le volume d'eau à essayer, et ce volume évaporé dans une capsule de platine ne devra pas abandonner de résidu sensible. Les PHARMACOPÉES ALLEMANDE et des ETATS-UNIS sont plus précises encore. La première fixe le volume de la prise d'essai à 100 cm³ et le poids maximum du résidu fixe à 0,001 gr. pour ce volume ; la seconde opère sur 100 cm³ et tolère jusqu'à 0,075 gr. de résidu fixe par litre.

Il serait de toute nécessité que le Codex, dans sa prochaine édition, précise les conditions de cet essai et admette un pourcentage maximum de résidu fixe (0,01 gr. par litre).

c) *Acide carbonique.* — La recherche de l'acide carbonique telle que l'indique notre pharmacopée n'est pas à l'abri de toute critique. L'apparition du trouble demande un certain temps : il n'est pas indiqué. Il faut, durant cet essai, éviter l'action de l'acide carbonique de l'air; c'est encore un détail qui a été omis, omission soigneusement évitée cependant par quelques pharmacopées étrangères. Ainsi la PHARMACOPÉE ALLEMANDE indique qu'un mélange de 25 cm³ d'eau distillée et de 50 cm³ d'eau de chaux conservée dans un *flacon bien bouché* doit rester clair pendant *une heure*.

D'ailleurs une eau distillée renfermant une proportion appréciable d'acide carbonique ne saurait être considérée comme absolument impropre aux usages pharmaceutiques. La facilité avec laquelle l'acide carbonique de l'atmosphère est dissous dans l'eau rendrait impossibles les manipulations journalières de cette eau distillée si le pharmacien était astreint à n'utiliser que de l'eau dépourvue de ce gaz. Or, ce composé pouvant être éliminé facilement par une ébullition de quelques minutes, selon l'usage adopté avec raison en chimie analytique, il suffirait que le Codex prescrive une ébullition préalable pour rendre aux eaux riches en acide carbonique leur pureté première.

d) *Recherche des matières inorganiques.* — Les essais indiqués par le Codex sont suffisants : on pourrait d'ailleurs augmenter leur sensibilité en opérant sur le résidu fixe.

e) *Recherche des matières organiques.* — Cette recherche est trop vaguement exposée.

C'est, à tout bien considérer, un essai colorimétrique exigeant par suite des précisions dans le mode opératoire. Mais il est à remarquer que notre formulaire officiel n'indique ni la quantité d'eau à employer, ni le volume de permanganate de potasse à lui ajouter, ni le temps durant lequel doit persister la coloration. Il en est tout autrement avec les PHARMACOPÉES ALLEMANDE, ANGLAISE, BELGE (1906, p. 35), CHILIENNE (1905, p. 56), JAPONAISE (1907, p. 46), SUISSE et des ETATS-UNIS.

Cette dernière, par exemple, indique de « porter à l'ébullition 100 cm³ d'eau distillée acidulée par 10 cm³ d'acide sulfurique dilué, et à laquelle on a ajouté 0,1 cm³ d'une solution de permanganate de potasse déci-normale. La couleur du liquide ne devra pas être détruite complètement après dix minutes d'ébullition et elle ne devra pas disparaître complètement si le vase bouché est abandonné pendant dix heures dans un endroit obscur. »

L'imprécision du Codex de 1908 sur ce point a d'ailleurs fait émettre par la PHARMACIE CENTRALE de FRANCE et la MAISON Pou-

LENC (1911) le vœu que la prochaine édition de notre formulaire officiel évite cette lacune : elles proposent donc : « Ajoutez à 100 cm³ d'eau distillée 10 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 1000, 0,4 cm³ d'une solution de permanganate de potasse à 3,16 p. 1000. La coloration du liquide ne devra pas être modifiée au bout de trois minutes d'ébullition ».

C'est une formule dans ce sens qui pourrait être adoptée, à moins qu'un procédé plus sensible et plus précis soit reconnu aussi pratique.

f) Recherche de l'ammoniaque.

La recherche de l'ammoniaque n'a pas été indiquée : il serait à souhaiter cependant que le Codex donne un procédé de recherche suffisamment sensible ou qu'il renvoie tout au moins à celui qui est fixé pour l'eau potable, ainsi que le font plusieurs pharmacopées étrangères (PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS).

3° IMPURETÉS DE L'EAU DISTILLÉE

1. Résidu fixe, métaux lourds et sels minéraux

La tolérance qui est adoptée par les pharmacopées pour la teneur de l'eau distillée en résidu fixe est une preuve que cette dernière doit être considérée comme une solution sans doute très étendue, mais appréciable cependant.

Ce résidu fixe est constitué par de petites quantités de métaux lourds (cuivre, plomb, étain, zinc, fer) à l'état de sels ou de combinaisons solubles, par des sulfates, des chlorures, des silicates alcalins et alcalino-terreux (G. DREYFUS, 1913).

Les quantités de métaux lourds sont assez faibles: PEYER (1913) en étudiant certaines eaux distillées allemandes (75 échantillons) constatait que la plupart d'entre elles avaient une teneur en métaux lourds oscillant entre 0,5 et 2,5 milligrammes par litre. Ces proportions sont d'ailleurs fréquemment dépassées et, dans des eaux distillées contenant 0,05 gr. de résidu fixe par litre, COWIE (1910) déterminait une teneur en plomb s'élevant à 1 et 2 centigrammes.

La présence de ces métaux ne peut s'expliquer que par une attaque du serpentín des appareils distillatoires ou des récipients métalliques dans lesquels l'eau est parfois abandonnée à sa sortie de l'alambic, et qui cèdent à l'eau distillée les sels métalliques solubles ou solubilisés par l'acide carbonique qu'elle emprunte à l'atmosphère.

L'attaque du fer par l'eau distillée avait été observée par LANGLOIS (1865), et de fait MOLISCH (1892) décele ce métal dans beaucoup d'eaux distillées de laboratoire.

Le plomb est facilement attaqué par l'eau distillée avec formation d'hydrocarbonate de plomb (LANGLOIS), l'oxygène favorisant beaucoup plus que l'acide carbonique cette attaque du plomb (CLOWES 1902). On conçoit dès lors comment, par un étamage du serpentín de l'alambic effectué avec un étain riche en plomb, peut s'expliquer la présence de ce métal dans l'eau distillée (EMERY 1912). Certains verres sont, eux aussi, susceptibles de céder d'importantes quantités de ce métal et, ici, l'ammoniaque en faciliterait la dissolution (COWIE 1910).

Le zinc, pour LANGLOIS, est attaqué par l'eau distillée avec beaucoup plus d'énergie que par les eaux de rivière et de source.

Le cuivre est signalé dans l'eau distillée par EM. BOURQUELOT et J. BOUGAULT (1897). O. WENTZKY (1899) a indiqué qu'il fallait tenir compte du cuivre entraîné dans l'eau par les brûleurs Bunsen employés pour l'évaporation. Mais l'exactitude de l'observation de EM. BOURQUELOT et de J. BOUGAULT ne saurait être mise en doute : les nombreuses recherches sur cette question ont toujours montré la présence de ce métal dans l'eau distillée et PEYER (1912) en évaluait la teneur à 2,2 et 2,4 milligrammes par litre dans certains des échantillons qu'il eut à examiner.

C'est d'ailleurs à la présence de ce métal que doivent être attribuées les réactions catalytiques observées dans certaines eaux distillées commerciales (L. TIXIER, 1910), ainsi que l'avaient déjà signalé EM. BOURQUELOT et J. BOUGAULT.

Les silicates et les autres sels alcalins et alcalino-terreux ont une origine toute différente. Ils ont pour cause la solubilité plus ou moins grande du verre des récipients dans lesquels est placée l'eau distillée. Ces faits, aujourd'hui bien connus, avaient été exposés d'une façon magistrale par F. KOHLRAUSCH (1891). D'après cet auteur, tous les récipients en verre sans exception sont attaqués par l'eau distillée, et cela non seulement avec l'eau distillée chaude, mais même lorsqu'elle est froide. Ainsi, de l'eau à la température de 18° placée dans un récipient encore neuf, en verre de Thuringe, entraînait par centimètre carré de verre et par centimètre cube d'eau un six-millième de milligramme de silicate. Mais avec de l'eau à 80° la dissolution du verre était six fois plus grande, et avec un verre de mauvaise qualité, cette dissolution du verre pouvait atteindre 0.50 gr. par litre d'eau en vingt heures.

Le meilleur verre d'Iéna lui-même ne serait pas à l'abri de cette

attaque et il n'est guère que les récipients de quartz ou de platine qui soient absolument indemnes.

II. Acidité, alcalinité ammoniacque et matières organiques

L'acidité, la présence de l'ammoniaque et l'alcalinité qu'elle détermine paraissent être étroitement liées à celle des matières organiques et à la nature de l'eau employée pour la distillation. D'ailleurs toutes les eaux de fontaine renferment de l'ammoniaque libre ou faiblement combiné et qui est entraîné au cours de la distillation.

L'acidité serait en relation assez étroite avec la richesse de l'eau distillée en matières organiques et serait déterminée par la présence d'acides organiques ou de substances organiques à fonction acide (G. REBIÈRE 1912¹). L'origine de ces corps s'explique assez aisément pour les eaux distillées industrielles, presque toujours obtenues par condensation de la vapeur sous pression ou de la vapeur ayant travaillé. Or, dans ces conditions, la vapeur est souillée de produits volatils provenant soit des graisses minérales et huiles lourdes lubrifiantes employées dans la machinerie, soit des tartrifuges industriels ; comme la vapeur sort à plusieurs kilogrammes de pression de ces différents générateurs, on conçoit qu'elle puisse entraîner des corps volatils. G. REBIÈRE a montré d'ailleurs qu'à la pression ordinaire, en distillant de l'eau en présence d'une petite quantité de tartrifuge, l'eau recueillie consommait « 50 cm³ de permanganate N/10 par litre, quantité supérieure à celle qui était requise avant la distillation (40 cm³) ».

L'emploi de ces eaux distillées commerciales en pharmacie devrait donc être étroitement surveillé.

III. Flore et faune de l'eau distillée

La faune est douteuse ; elle est souvent invoquée ; mais G. REBIÈRE (1912²), le seul auteur qui ait étudié cette question, n'a pu déceler en réalité ni infusoires, ni amibes dans l'eau distillée.

Par contre, l'existence d'une flore cryptogamique et bactérienne ne peut être mise en doute. C'est ainsi qu'il a été isolé par G. REBIÈRE : *Penicillium glaucum*, *Mucor mucedo* et *racemosus*, des bactéries, des coccies et *Clamydococcus pluvialis*.

La numération des bactéries a été faite par P. MÜLLER (1911), et les résultats des recherches de cet auteur méritent d'être cités.

En effet, sur 16 échantillons d'eau distillée prélevés dans des officines, il en trouve deux contenant moins de 100.000 bactéries

au centimètre cube ; tous les autres en contenaient davantage (deux plus de 100.000, trois plus de 200.000, une plus de 300.000, deux plus de 500.000, une plus de 600.000, deux plus de 700.000, une plus de 900.000). Deux d'entre elles étaient particulièrement riches : l'une contenait 1.115.000, l'autre 6.050.000 germes au cm^3 . Et il ne faudrait pas croire que cette flore soit caractéristique des eaux distillées commerciales ou officinales, car l'analyse bactériologique de l'eau distillée de l'Institut d'Hygiène de l'Université de Graz a révélé pour un échantillon 84.000 microorganismes au cm^3 , 144.000 pour un second et 200.000 pour un troisième échantillon.

Si on compare à ces résultats ceux que donne l'analyse bactériologique des eaux potables, des eaux de rivière et des eaux d'égout (1), on arrive à cette conclusion, vraiment surprenante et presque paradoxale, qu'une eau distillée est parfois plus polluée qu'une eau d'égout.

Or, on introduit dans l'organisme par le sérum ou le 606 en injections sous-cutanées ou intraveineuses, des volumes considérables de ces liquides, 50 à 300 cm^3 , ce qui correspondrait (pour 300 cm^3) avec les eaux distillées les moins polluées à 16 millions de cadavres de bactéries, et à 1.500 millions avec les eaux les plus souillées ; il est bien possible que l'introduction dans l'organisme de telles quantités de microbes morts, même non pathogènes, puisse provoquer des troubles manifestes ou tout au moins modifier l'action de tel ou tel médicament.

Enfin, il est certain que le développement de cette flore ne pourrait s'effectuer avec autant d'exubérance dans une eau distillée absolument privée de toute impureté et qu'une plus ou moins grande proportion de substances organiques ou inorganiques en dissolution peut transformer cette eau en un excellent milieu de culture.

★★

Tels sont les faits invoqués par les praticiens dans leur critique de l'eau distillée. Il n'est pas de notre domaine d'étudier ici le bien fondé des déductions qu'ils en ont tiré pour expliquer les troubles causés par tel ou tel médicament ou de faire valoir les

(1) Eau très pure 0-5, pure 50-100, moyenne 100-300, douteuse 300-500, suspecte 500-1.000, très suspecte 1.000 à 10.000 bactéries au centimètre cube.

Eaux d'égout 2-3-4... 30 millions de germes au centimètre cube (E. MACÉ, 1913*, T. II, p. 818-819).

critiques qui leur ont été adressées. Qu'il nous suffise de constater que *l'eau distillée officinale* paraît ne plus répondre, par son mode de préparation, par ses méthodes d'essai et par son mode de conservation aux exigences de la thérapeutique actuelle et d'indiquer par quels moyens *on a cru remédier* à ces inconvénients...

4° PRÉPARATION DE L'EAU DISTILLÉE PURISSIME

L'eau potable ne suffit plus en la circonstance et c'est de l'eau de pluie ou de l'eau déjà distillée qui doit être employée. Cette eau subit des traitements préalables assez différents, destinés à éliminer les matières organiques ou inorganiques avant la distillation ou à les modifier de façon telle que la vapeur d'eau ne puisse plus les entraîner dans le réfrigérant. Le permanganate, le bichromate de potasse, le sulfate acide de soude sont presque toujours employés dans ce but. La distillation ne se fait plus dans l'alambic ordinaire, mais dans des appareils spéciaux de verre ou de platine. Le moment où doit être recueilli le distillat n'est plus déterminé par les réactifs chimiques, mais par la recherche de la conductivité électrique. La rapidité de la distillation est un point capital, et elle est très exactement déterminée aussi par ce même procédé: F. KOHLRAUSCH montrait, en effet, qu'une eau distillée, d'un pouvoir conducteur 1,4 à 0,93, redistillée *lentement* dans un alambic de platine donnait une eau à pouvoir conducteur 0,71; mais distillée *rapidement*, son pouvoir conducteur passait à 1,23. La rapidité convenable serait de distiller 180 grammes d'eau à l'heure.

Une deuxième et une troisième distillation sont parfois prescrites.

Là ne s'arrêtent pas cependant les précautions générales qui sont exigées. Ainsi, il faudrait autant que possible opérer à l'abri de l'air et la distillation dans le vide, avec un appareil scellé à la lampe, serait la méthode de choix. Si cette dernière condition ne peut être réalisée, la pièce où l'on opérera sera soigneusement ventilée (1).

On utilise actuellement des appareils en verre dur d'Iéna de modèles très divers et où sont supprimés les joints de liège ou de caoutchouc. Nous ne retiendrons que trois d'entre eux.

(1) La fumée de tabac est elle-même mise en cause et l'opérateur devra s'abstenir de fumer pendant l'opération...

1° *Appareil Cogit.* (fig. 1). L'eau à distiller est portée à l'ébullition dans un vase tronconique *V* sur lequel s'adapte un bouchon de verre formant tubulure. La vapeur s'échappe par les orifices *t* ménagés dans la tubulure inférieure du bouchon destinée à empêcher l'entraînement des gouttelettes d'eau projetées par

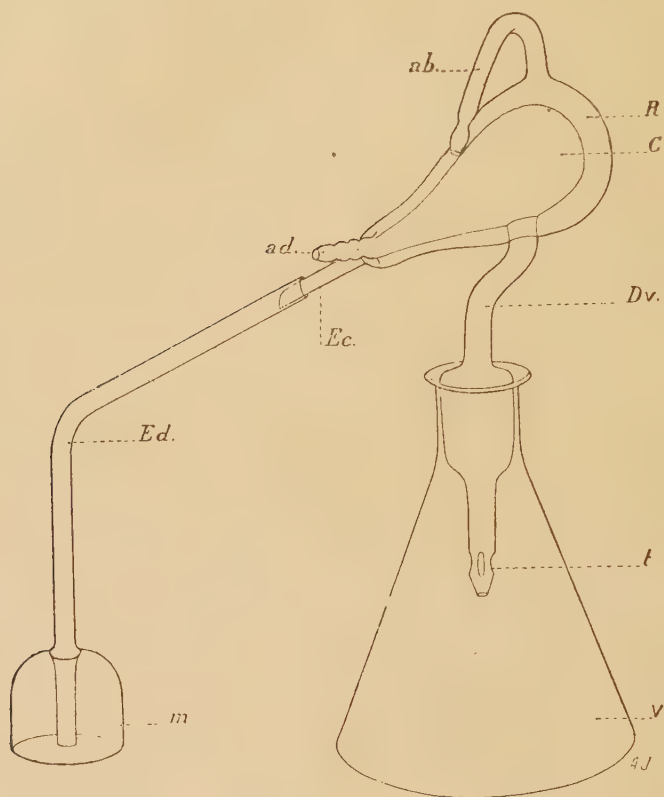


FIG. 1. — Appareil Cogit. Gr. = 1:4,5.

l'ébullition. La vapeur gagne le condensateur *C*. Celui-ci est entouré par un réfrigérant *R* recevant par *ad* un courant d'eau froide qui s'échappe en *ab*. L'eau distillée condensée s'écoule en *Ec*. On peut ici adapter un tube coudé *Ed* muni à son extrémité d'un manchon *m*, qui sera posé sur le goulot du flacon recevant le distillat et empêchera les poussières de le souiller pendant l'opération.

2° Appareil du D^r Duhot (Leune) (fig. 2) (1). L'eau à distiller est chauffée dans un ballon pourvu d'un bouchon de verre formant tubulure. Celle-ci porte d'abord une série de renflements assurant un retour dans le ballon générateur aux gouttelettes projetées

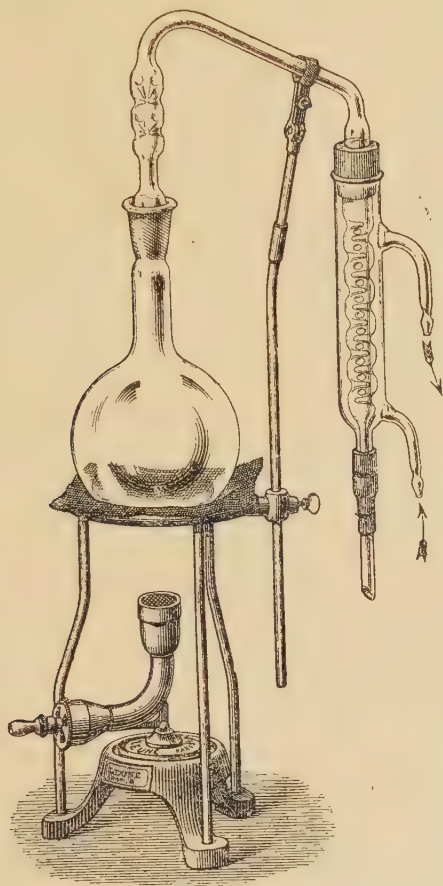


FIG. 2. — Appareil Duhot (Leune). Gr. = 1 : 6.

pendant l'ébullition. La vapeur arrive ensuite dans un tube de Vigreux vertical entouré d'un réfrigérant à courant d'eau froide. Ce tube de Vigreux présente intérieurement un grand nombre de

(1) Les clichés des figures 2 et 3 m'ont été remis par la MAISON LEUNE, à laquelle j'adresse ici mes remerciements les plus sincères.

pointes en chicane faites dans la masse même du verre. L'eau du réfrigérant pénètre dans ces pointes et les transforme en autant d'obstacles froids que viendra heurter la vapeur à condenser. La surface de réfrigération est ainsi considérablement augmentée et une condensation parfaite est alors réalisée. Le rendement est d'environ 250 cm³ à l'heure.

3° *Appareil de H. Vigreux, selon les indications du Dr Sanglier-Lamark* (Leune), (fig. 3, A et B). C'est un appareil à distillation continue, l'eau pouvant être introduite dans le ballon, au cours même de l'ébullition, par une tubulure latérale au tube de dégagement. Ce dernier conduit la vapeur dans un condensateur assez complexe, où la condensation s'effectue sans le secours d'un réfrigérant à courant d'eau. Ce condensateur est en effet constitué par 3 tubes de Vigreux verticaux refroidis seulement par leur contact avec l'atmosphère. Le tube de gauche reçoit le courant de vapeur et l'eau condensée s'écoule alors directement par un tube-siphon dans le récipient : les vapeurs non condensées remontent, passent dans le tube de droite, y continuent leur condensation et arrivent dans le tube médian où cette condensation s'achève presque totalement. L'eau condensée s'écoule alors dans le récipient par une tubulure en siphon commune à ces deux réfrigérants. L'excédent de vapeur s'échappe par l'ouverture ménagée à l'extrémité supérieure de la colonne médiane. On rejette les 50 premiers centimètres cubes recueillis qui servent ainsi au nettoyage de l'appareil.

Lorsque la distillation est terminée, et pour conserver cette eau aseptiquement, on ferme la fiole conique avec un bouchon à robinet (B fig. 3) et dont l'ampoule supérieure est garnie d'un tampon de coton.

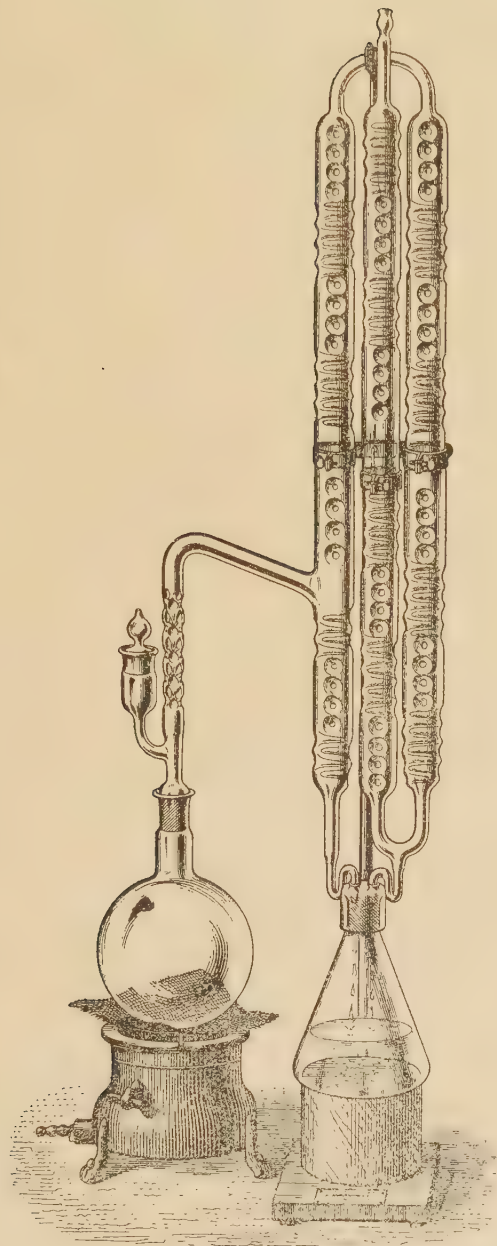
On peut alors stériliser le flacon; le robinet sera ensuite fermé. Au moment de puiser de l'eau dans la fiole, on ouvre le robinet, avant d'enlever le bouchon, pour assurer une rentrée d'air.

Le rendement de cet appareil est assez élevé : 600 cm³ d'eau distillée à la température de 55° ou 400 cm³ à la température de 20 à 25°, en une heure.

Pour tous ces appareils le chauffage est direct, mais l'ébullition doit être conduite avec ménagement surtout avec l'appareil Vigreux et Sanglier-Lamark. Ce dernier est d'ailleurs excellent et présente l'avantage de condenser sans courant d'eau froide. L'appareil Duhot évite toute perte de vapeur : il permet ainsi de réaliser une grande économie sur la durée de distillation et de réduire au minimum la fatigue de l'appareil.



B



A

FIG. 3. — Appareil H. Vigreux, selon les indications du D^r Sanglier Lamark (Leune). Gr.—1:7.

Il serait très difficile de donner ici une formule générale résumant d'une façon suffisamment exacte les différents modes opératoires qui ont été donnés.

Je ne citerai que les plus intéressants.

I. S. STAS (1867) (1) procédait de la façon suivante : on ajoute à l'eau qui a été choisie une solution de manganate de potasse en quantité suffisante pour avoir une teinte vert foncé et on laisse le mélange réagir pendant 24 heures. On verse, dans l'appareil distillatoire (en verre), un ou deux litres d'une liqueur concentrée de manganate de potasse additionnée d'un égal volume d'une lessive de potasse pour assurer au sel une stabilité certaine même à la température d'ébullition, et on ajoute au mélange l'eau qui a été préalablement traitée. La distillation est effectuée lentement en rejetant le premier vingtième du distillat.

L'eau ainsi obtenue étant encore souillée par des traces d'ammoniaque, on procèdera à une deuxième distillation en présence de quelques millièmes de sulfate acide de soude ou de potasse et en utilisant un appareil de platine soudé à l'or.

F. KOHLRAUSCH (1) détruit les substances organiques en traitant l'eau à distiller par le permanganate de potasse et la potasse et fixe l'ammoniaque en ajoutant à l'eau un peu de sulfate acide de potasse, à raison de 1 gr. pour 3 litres d'eau. Dans ces conditions, la conductivité électrique n'est plus que de 0,78 à 0,71 alors qu'elle atteignait 1,6 pour l'eau obtenue sans traitement préalable et par distillation dans un appareil de platine.

G.-H. HULETT (1) traite d'abord l'eau par le permanganate de potasse jusqu'à teinte franchement rouge : il acidifie par l'acide sulfurique (75 gr. pour 15 litres d'eau) et laisse deux jours en contact. Le distillat est traité par l'eau de baryte et redistillé. Le pouvoir conducteur de l'eau obtenue n'est plus que de 0,7.

Le permanganate peut être remplacé par le bichromate de potasse (5 cm³ de solution saturée de bichromate de potasse et 5 cm³ d'acide sulfurique par litre d'eau).

La baryte intervient pour fixer l'acide carbonique et les acides volatils. L'acide sulfurique favorise l'action des oxydants utilisés (MnO^4K ou $Cr^2O^7K^2$) et évite l'entraînement des bases volatiles. Les proportions d'acide sulfurique indiquées ici seraient excessives et deux ou trois gouttes par litre suffiraient pour assurer une fixation de l'ammoniaque et l'action oxydante du permanga-

(1) Cité d'après VON A.-G. BARLADEAN 1913*1, p. 499 et 500.

nate ou du bichromate de potasse (VON A.-G. BARLADEAN 1913¹ p. 514).

Le procédé HULETT donne un distillat dont le premier vingtième recueilli a un pouvoir conducteur de 3,01 ; cette conductivité électrique tombe à 0,76 vers le premier quart, s'abaisse à 0,72 et 0,71 vers la moitié et conserve cette valeur jusqu'au dernier vingtième recueilli.

VON A.-G. BARLADEAN (1913¹, p. 515) décrit deux procédés inédits : celui employé par B. BRAUNER et celui qu'appliqua l'auteur dans ses recherches.

a) *Procédé de B. BRAUNER.*— On verse dans un récipient de verre 10 à 15 litres d'eau distillée ordinaire que l'on alcalinise par une solution de soude ou de potasse jusqu'à virage nettement alcalin du papier de tournesol, et on ajoute au mélange une quantité de permanganate de potasse suffisante pour avoir une coloration en rouge foncé ou en violet.

Le mélange est abandonné à lui-même pendant six mois (*etwa ein halbes Jahr*) en accélérant, il est vrai, la réaction par des expositions fréquentes au soleil.

On procède enfin à la distillation du mélange ; le premier et le dernier quartz sont rejetés : le deuxième et le troisième sont seuls recueillis dans un récipient en verre dur, en quartz ou en platine.

Le distillat est soumis à une dernière distillation en présence de sulfate acide de soude ou de potasse, ici encore les deuxième et troisième quartz du distillat étant seuls recueillis.

b) *Procédé de BARLADEAN.*— On ajoute à de l'eau distillée « moyenne » (*mittleres*) assez de permanganate pour obtenir une teinte rouge et deux ou trois gouttes d'acide sulfurique (l'auteur ne dit pas pour quelle quantité d'eau). La solution est chauffée pendant 10 à 15 minutes et abandonnée au repos pendant 2 ou 3 jours.

On distille avec ménagement, à feux doux, en ne recueillant que les parties moyennes. Le distillat est alors traité par la baryte, puis soumis à une deuxième et troisième distillations, celles-ci sans addition de réactif.

5° MÉTHODES D'ESSAI DE L'EAU DISTILLÉE PURISSIME

Les méthodes officielles sont manifestement insuffisantes pour déterminer la pureté des eaux distillées ainsi préparées. Aussi a-t-on jugé nécessaire d'appliquer ici des procédés beaucoup

plus sensibles, établis sur des principes déjà connus, mais que des auteurs ont cherché à rendre plus pratiques, du moins pour certains d'entre eux. Ces essais auraient pour but de déceler rapidement et sûrement dans l'eau distillée destinée à la préparation de certaines formes pharmaceutiques (solutions diverses injectables, salvarsan, sérum), les substances dissoutes dans cette eau, leur nature étant déterminée ensuite par des essais d'un autre ordre. L'analyse bactériologique de l'eau sera de toute nécessité.

On peut subdiviser ces essais en trois groupes :

Essais physico-chimiques ;

— biologiques ;

— bactériologiques.

a) *Essais physico-chimiques.* — Aucune des réactions chimiques actuellement connues, n'est jugée suffisante. La réaction indiquée par THOMS (1890) et susceptible cependant de caractériser 1:500.000 de sulfate de cuivre n'est même plus admissible (W. PEYER 1912) (1).

Pour la recherche des matières organiques, WECHSELMANN (1911) indique un procédé beaucoup plus sensible que celui au permanganate de potasse. L'or colloïdal donne, en effet, avec l'eau fraîchement distillée, une solution colorée en rouge : cette solution est teintée en bleu quand l'eau est ancienne ou contient des matières albuminoïdes, même si l'eau a été préalablement portée à l'ébullition. VON A.-G. BARLADEAN (1913³) reproche à ce procédé de ne caractériser que certaines substances organiques et il conclut à son insuffisance.

La *conductivité électrique* seule peut donner des résultats vraiment précis et constants.

Cet essai de la conductivité de l'eau se fera d'après les méthodes en usage en physique. Le procédé de recherche de conductivité électrique indiqué par F. KOHLRAUSCH est généralement conseillé. L'exposé très précis qui en est fait par F. DIENERT (1912 p. 158) nous dispense de le décrire.

(1) THOMS a montré, en effet, que l'ammoniaque décelait avec peine 1:10.000 de sulfate de cuivre ; le ferrocyanure de potassium en milieu acétique ne réagit plus sur une solution au 1:200.000, tandis que l'iodure de potassium la colore en jaune, et que, traitée par ce réactif, une solution de sulfate de cuivre au 1:500.000 est encore susceptible de bleuir l'empois d'amidon.

F. KOHLRAUSCH considère comme la plus pure une eau ayant comme indice de conductivité 0.70.

G. REBIÈRE (1913¹) fait remarquer la rapidité de cette méthode d'essai pour la détermination approximative des électrolytes d'une eau distillée et les rapports étroits qui existent entre les résultats donnés par cette méthode et ceux effectués selon les prescriptions du Codex avec les eaux distillées ordinaires.

b) *Essai biologique.* — Tandis que l'essai de la conductivité de l'eau avait surtout pour but de mettre en évidence la totalité des substances minérales dissoutes, sans tenir compte de leur nature, l'essai biologique que propose von A. G. BARLADEAN (1913²) permet de reconnaître la présence de tel métal lourd, et même d'en évaluer des quantités infimes.

Cet essai est basé sur les observations de von G. NÄGELI (1893-98) : cet auteur avait signalé, en effet, la sensibilité des végétaux à l'action des métaux lourds, et en particulier du *cuivre*. Ce dernier détermine chez les végétaux des phénomènes d'intoxication qui, pour certaines espèces végétales, sont toujours suivis de mort même si le cuivre ne figure dans l'eau qu'à l'état de traces infinitésimales. Ce sont des algues d'eau douce (*Spirogyra*, *Vaucheria*) qui fournissent les types les plus sensibles à l'action de ce métal, un milliardième de sel de cuivre étant suffisant, d'après von C. NÄGELI, pour provoquer leur mort.

VON A. G. BARLADEAN (1913¹) montrait la toxicité de ce métal pour les germinations de *Triticum sativum*, en semant les fruits de cette Graminée, soit sur de l'eau distillée ordinaire obtenue avec un appareil en cuivre, soit sur de l'eau distillée à plusieurs reprises dans un appareil en verre, soit enfin sur de l'eau distillée dans un appareil de zinc. Les photographies qui illustrent son travail sont particulièrement probantes (1) et montrent combien les traces de cuivre cédées à l'eau par l'appareil distillatoire peuvent entraver le développement des végétaux.

Ces expériences peuvent, sans doute, être interprétées, ainsi que le fait l'auteur, comme une confirmation des explications données aux phénomènes constatés avec l'emploi du salvarsan et des sérums artificiels. Pour nous, elles constituent surtout une excellente démonstration de la sensibilité des procédés biologiques.

VON A. G. BARLADEAN (1913²) ne s'est pas arrêté à cette méthode

(1) Je signalerai à l'auteur une erreur certaine dans le numérotage de ses photographies, tel qu'il l'indique dans son texte (p. 486).

pour l'essai biologique de l'eau, mais c'est l'extrême sensibilité du *Spirogyra* aux sels de cuivre qu'il essaie de rendre pratique.

Il suffit de donner le principe de sa méthode.

Des *Spirogyra* (*S. nilida*, *S. dobia*), placés dans un milieu de Knoop préparé avec l'eau à examiner, meurent si cette eau renferme des traces de cuivre. La plus ou moins grande abondance de ce métal détermine dans la cellule des phénomènes de plasmolyse différents qu'un examen microscopique permettra d'interpréter. (1 p. de CuCl_2 dans moins de 1000 p. = *physikalisches Absterben*; dans 1.000 à 10.000 p. = *chemisch-giftiges Absterben*; dans 1, 10, 100 et 1000 millions p. d'eau = *oligodynamisches Absterben*.)

c) *Essai bactériologique.* — La recherche et le diagnostic de la flore de l'eau distillée se fera d'après les méthodes bactériologiques ordinaires.

USAGES DE L'EAU DISTILLÉE

L'eau distillée est indispensable pour l'obtention de certains médicaments, et il serait difficile de signaler ici toutes les préparations pharmaceutiques où l'eau ordinaire ne peut lui être impunément substituée (A. ASTRUC et J. ROBERT 1903). En effet, sous l'action de la chaleur, ou en présence de certains agents chimiques, les sels que renferme l'eau ordinaire pourront être précipités et rendre défectueuses les préparations dans lesquelles ce véhicule aura été introduit.

C'est ainsi que le *mouillage de l'alcool*, les *solutés magistraux* à base de sels d'argent, de baryum, de mercure, de plomb, de strontium, de zinc, ne peuvent être effectués avec l'eau ordinaire sans entraîner une précipitation de sulfates, de chlorures ou de carbonates insolubles. On peut y ajouter les préparations ayant dans leur formule un bicarbonate ou un carbonate alcalin (*Potion gazeuse*).

Ailleurs, ce sont des formes médicamenteuses obtenues en évaporant à siccité des solutions simples ou extractives, pour lesquelles l'emploi de l'eau distillée est de toute nécessité (*produits chimiques, extraits*).

Il serait facile de multiplier les exemples où la chaleur nécessaire à certaines préparations suffit pour précipiter certains sels dissous dans l'eau ordinaire (*carbonate de calcium*) et rendre impropres à tout usage les solutions ainsi préparées (*sérum, solutés injectables*).

CONCLUSIONS

Les méthodes de préparation et d'essais que nous venons de signaler sont, sans aucun doute, d'un grand intérêt théorique et elles mettent en lumière certains faits incompris jusqu'ici ; mais on ne saurait en aucune manière les imposer à la pratique journalière de la pharmacie. Il y aurait, certainement, une exagération manifeste à demander au praticien de pareilles précautions et dans l'officine du pharmacien l'« absolu nécessaire et bien constaté » doit seul prévaloir.

La flore de l'eau distillée peut être la cause principale des nombreux accidents enregistrés avec certaines formes pharmaceutiques injectables ; mais les eaux distillées commerciales auxquelles le pharmacien accorde aujourd'hui une confiance excessive, auraient du être plus souvent accusées des méfaits si libéralement attribués, jusqu'ici, à l'eau distillée officinale.

Je signalerai d'ailleurs à ce sujet qu'à la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Montpellier (le professeur JADIN, pharmacien en chef), l'eau distillée utilisée pour la préparation des solutés injectables (serum, salvarsan) est toujours obtenue depuis trois ans par le procédé officiel et dans un alambic de cuivre ; mais l'eau est stérilisée aussitôt après sa préparation. Or le professeur VEDEL (1) n'a pas observé plus d'accidents parmi ses malades des Hôpitaux que dans sa clientèle de ville, pour laquelle il utilise une eau préparée spécialement par un de nos confrères montpelliérains, opérant par double distillation dans un appareil en verre et suivant une technique très rigoureuse.

En réalité il faut appeler l'attention du praticien, plus que ne le fait notre pharmacopée, sur le mode de préparation de l'eau distillée, lui en préciser les méthodes d'essai, et surtout éviter la pollution de l'eau en lui assurant, dès sa préparation, une stérilité absolue, surtout pour l'eau destinée aux injections hypodermiques.

Aussi proposerons-nous :

Eau potable..... Q. V.

Distillez dans un alambic spécialement réservé à cet usage, et maintenez une ébullition modérée. Essayez de temps en temps

(1) Clinique des maladies vénériennes des Hôpitaux de Montpellier.

le produit avec les réactifs indiqués ci-après et ne commencez à le recueillir qu'à partir du moment où il est sans action sur eux.

Arrêtez l'opération, lorsqu'il ne reste plus dans la cucurbite que le quart de la quantité d'eau qui y a été introduite.

OBSERVATION. — Il sera de toute nécessité de fixer l'ammoniaque en additionnant l'eau à distiller de 0,10 gramme de sulfate d'alumine par litre.

On peut encore opérer dans un appareil en verre et traiter au préalable l'eau à distiller par 5 centimètres cubes d'une solution saturée de bichromate de potasse et 15 gouttes d'acide sulfurique par litre d'eau : on observera les mêmes précautions que ci-dessus pour recueillir l'eau distillée.

L'eau distillée réservée aux solutions pour injections hypodermiques devra être, aussitôt après sa préparation, placée dans des ampoules en verre dur, soigneusement lavées, stérilisées pendant 20 minutes à l'autoclave à 120° et scellées ensuite.

CARACTÈRES. — L'eau distillée ne devra pas modifier la couleur d'un papier tournesol sensible.

Additionnée de deux volumes d'eau de chaux et conservée en flacon bien bouché, l'eau distillée doit rester limpide pendant une heure au moins (acide carbonique). En présence d'un excès d'acide carbonique faire bouillir l'eau pendant cinq minutes avant son emploi.

100 cm³ d'eau distillée évaporés à siccité ne devront pas laisser un résidu fixe supérieur à 1 milligramme.

Les azotates d'argent et de baryum, l'oxalate d'ammoniaque, le bichlorure de mercure, le sulfure d'ammonium ne doivent y produire ni trouble ni coloration (métaux).

Ajoutez à 100 cm³ d'eau distillée, 10 cm³ d'acide sulfurique dilué et 0,1 cm³ d'une solution de permanganate de potasse décimale, la couleur ne devra pas être sensiblement modifiée après trois minutes d'ébullition (matières organiques).

La recherche de l'ammoniaque serait à préciser.

DEUXIÈME PARTIE

Etude générale des Eaux distillées aromatiques

Le Codex de 1908 définit ainsi les eaux distillées :

« Les Eaux distillées ou Hydrolats sont des eaux chargées, par la distillation, des principes volatils des végétaux. Ces principes sont le plus ordinairement des essences, quelquefois accompagnées d'acides volatils, tels que les acides acétique, cyanhydrique, valérianique, etc. »

Par leur constitution aqueuse, elles se rapprochent des *hydrolés* ; mais elles s'en distinguent nettement parce que, d'après leur mode de préparation, elles ne peuvent renfermer que des principes volatils.

CHAPITRE I

1. ORIGINE DES PRINCIPES DES EAUX DISTILLÉES AROMATIQUES

Les principes actifs des eaux distillées sont dus, comme l'indique le Codex, à la présence, dans les végétaux employés pour leur préparation, de substances volatiles, essences et acides, entraînés par la vapeur d'eau (mode de préparation des eaux distillées), et plus ou moins solubles dans l'eau (caractères et action thérapeutique des eaux distillées).

En général, ces principes sont déjà formés dans la plante ou dans l'organe vivants, et se trouvent accumulés dans des cellules ou des tissus plus ou moins différenciés (tissus sécréteurs). Mais souvent aussi, ils ne prennent naissance qu'extemporanément au dépens d'un glucoside hydrolysé par une diastase, ces deux éléments générateurs, toujours placés dans des cellules distinctes, n'arrivant en contact que lorsque l'étanchéité des cellules qui les renferment a été annihilée.

Aussi, pour comprendre et interpréter la préparation et la composition des eaux distillées, l'origine de leurs principes mérite d'être étudiée à un point de vue d'abord très général, puis plus spécial, en se limitant alors aux espèces employées pour la préparation des hydrolats officinaux, le cadre étroit de ce travail ne nous permettant pas de donner à cette question un trop grand développement.

1° GÉNÉRALITÉS SUR LES ESSENCES PRÉFORMÉES ET LEUR ORIGINE

Les huiles essentielles offrent peu de diversité quant à leur composition élémentaire. Toutes renferment du carbone, de l'oxygène, de l'hydrogène, plus rarement de l'azote, du soufre (sulfures ou polysulfures), ou ces deux éléments réunis (composés isosulfocyaniques). Cette simplicité dans la constitution élémentaire des

essences n'est nullement en rapport avec la multiplicité des modes de groupement que peuvent présenter ces éléments. On y observe en effet des carbures cycliques ou acycliques, et des représentants de toutes les fonctions chimiques, à la suite de modifications que subissent ces hydrocarbures.

Ces produits présentent souvent entre eux d'étroites relations et certains forment un ensemble des plus homogènes que l'on a désigné sous le nom de *composés terpéniques*. Ces composés terpéniques peuvent être définis en parlant de leurs hydrocarbures; ce seront les *terpènes* proprement dits ($C^{10} H^{16}$), leurs produits d'hydrogénation ($C^{10} H^{18}$), et les *sesquiterpènes* ($C^{15} H^{24}$).

De ces hydrocarbures dériveront par substitution d'un OH à un H, ou par hydratation, l'*alcool terpénique* correspondant, qui, oxydé, pourra donner à son tour la *cétone* ou l'*aldéhyde terpéniques* homologues. Il en sera de même pour les produits d'hydrogénation des terpènes et pour les sesquiterpènes.

Or ces produits se trouvant parfois réunis dans la même huile essentielle, on a été tout naturellement conduit à penser qu'ils dérivent les uns des autres à la suite de phénomènes d'oxydation, de réduction, réactions chimiques de même ordre que celles qui doivent exister normalement dans tout tissu vivant.

Origine des essences. — Bien avant ces connaissances sur la constitution des huiles volatiles, différentes solutions avaient été données au problème de leur origine. Ce furent d'abord des conceptions d'ordre purement spéculatif s'appuyant sur des hypothèses que des observations plus récentes parurent ensuite justifier.

Ainsi, pour DIEPPEL (1863), WIESNER, MOLLER, HANAUSER, c'est l'amidon qui se transforme directement en essence. Pour WIGAUD, KARSTEN, c'est la membrane cellulaire qui en est le principe initial.

La cellule ou le tissu à essence est considéré, dans tous les cas, comme l'élément générateur de l'essence.

TSCHIRCH et ses élèves ont donné de ces faits une autre explication (TSCHIRCH 1906). L'huile essentielle est due à une *modification de la membrane* de la cellule elle-même et d'après des modes différents suivant l'organe sécréteur considéré. SANIO (1873), DE BARY et TSCHIRCH lui-même avaient observé que dans des canaux sécréteurs jeunes, l'huile essentielle apparaissait dans la cavité du canal, avant de se montrer dans les cellules de bordure. TSCHIRCH en a déduit les principes de sa théorie.

En effet, la membrane limitant le canal sécréteur se gélifie dans

sa partie externe pour constituer une « couche résinogène » (*Resinogeneschicht*), qu'une pellicule de cutine isole du lumen du canal. L'huile essentielle se forme alors dans la couche résinogène au dépens de matériaux fournis par la cellule sécrétrice, et qui ont cheminé à travers la couche interne de la membrane ; l'essence diffuse alors à travers la cuticule et vient s'accumuler dans le canal.

Cette interprétation est également appliquée aux glandes, aux poils sécréteurs. Si l'essence vient s'accumuler sous la cuticule d'un poil glandulaire, c'est la zone externe de la membrane cellulosique qui se gélifie, soulève la cuticule et, fonctionnant comme une couche résinogène, abandonne dans l'espace résultant de cette délamellation l'essence qu'elle sécrète.

Cette théorie est actuellement très discutée.

Les huiles essentielles sont loin de présenter l'immobilité à laquelle paraît les condamner la théorie de TSCHIRCH, et de nombreuses observations viennent à l'encontre des conceptions de cet auteur.

Le parenchyme chlorophyllien est considéré, en effet, comme le siège de la formation des essences. C'est dans ce tissu que s'effectue la synthèse des substances organiques susceptibles de transporter, dans le végétal, l'énergie qui est nécessaire à sa vie : les essences paraissant avoir ce rôle au plus haut point, c'est dans les organes d'assimilation que s'effectuera leur synthèse, les « tissus sécréteurs » n'ayant, comme on va le voir, qu'un rôle très secondaire.

BLONDEL (1889) et MESNARD (1894) furent les premiers interprètes de cette conception.

MESNARD, après avoir constaté les relations très étroites existant entre la localisation de l'essence et l'éclairement des tissus qui les contiennent, pense que le protoplasma chlorophyllien en est la cause initiale. Cette transformation paraît se produire sur place soit dans le tissu en palissade de la feuille, soit au moment de l'épanouissement du bouton floral. Mais il ajoute : « Dans d'autres circonstances, la transformation de la chlorophylle, dans la fleur, paraît insuffisante et le produit odorant provient, déjà partiellement élaboré, des tissus plus lointains, de la feuille ou de la tige. »

Cette transformation de la chlorophylle en essence s'effectuerait avec rapidité ; il y aurait d'abord formation de composés tannoïdes intermédiaires, mais, tandis que leur transformation lente donnerait naissance au tannin et aux pigments colorés après une longue exposition à l'air et à la lumière, leur transformation en essence serait au contraire très rapide.

MESNARD ne donne à cette genèse de l'essence que la valeur d'une hypothèse qu'il est nécessaire de résumer ici.

Cette formation des essences aurait lieu de façons différentes suivant les circonstances. Dans le bouton floral, la chlorophylle, n'ayant plus à jouer de rôle subit des régressions la transformant en huiles essentielles ; c'est en effet dans les parties les mieux abritées contre l'air et la lumière (face interne et parties marginales des pétales et des sépales) que cette transformation s'effectue avec la plus grande intensité. Mais si l'origine de l'essence est plus lointaine, c'est-à-dire « si les composés tannoïdes arrivent déjà tout formés dans la fleur », l'essence s'accumule dans l'épiderme de la face externe des pièces florales, surtout si les huiles grasses et les sucres se portent davantage dans cette région. Enfin, dans la feuille, la transformation s'effectue sur place et comme la feuille est toujours riche en chlorophylle au voisinage de l'épiderme de sa face supérieure, c'est sur cette face que l'essence sera particulièrement abondante.

Les recherches de CHARABOT, de LALOUE et de HESSE (Eug. CHARABOT et C.-L. GATIN, 1908), tout en venant confirmer en partie certaines des interprétations de MESNARD et de BLONDEL pour ce qui est du rôle de la lumière, ont présenté la question d'une façon beaucoup plus conforme aux conceptions actuelles de la biochimie végétale.

CHARABOT et LALOUE ont d'abord montré à différentes reprises et par des expériences très précises que les huiles essentielles prennent naissance dans les organes verts. Elles continuent à se former et s'y accumulent jusqu'à la floraison. Puis, obéissant aux lois de la diffusion, elles passent dans la tige et, toujours entraînées à l'état de combinaisons plus ou moins stables, elles cheminent à travers les membranes. Mais, au cours de ce cheminement, elles peuvent rencontrer des points particuliers déjà saturés d'huile essentielle et elles sont alors précipitées. Ces points correspondent aux tissus désignés d'ordinaire sous le nom d'*organes de sécrétion* (cellules sécrétrices, glandes, canaux sécréteurs, etc.). La facilité avec laquelle est effectué ce transport des principes odorants, leur solubilité plus ou moins grande dans les sucres aqueux de la plante, ne permettent plus d'adopter la notion de *sécrétion proprement dite*, mais plutôt une mise en dépôt des produits odorants dans telles cellules ou tels tissus susceptibles de détruire les combinaisons solubles de ces produits et d'en assurer la précipitation. Aussi les interprétations de Tschirch et de ses élèves, sur le fonctionnement de ces prétendus tissus sécré-

leurs ne seraient-elles pas admissibles : le rôle de la membrane mucilagineuse, membrane résinogène, s'expliquerait mal, ou tout au moins il ne serait plus possible de lui accorder l'importance qu'elle semblait avoir d'après les conceptions de Tschirch.

Cependant, tous les principes odorants dus à l'activité des organes chlorophylliens ne sont pas précipités et fixés dans les glandes. Une grande partie diffuse sous forme de solution à travers les membranes de la tige pour se rendre dans les organes de consommation, les inflorescences en particulier. Les organes verts continuent alors à produire des matières odorantes ; il semble néanmoins que le rapport entre la production et la consommation se traduise par un déficit. Mais, la consommation de l'huile volatile par l'inflorescence ayant lieu surtout au moment de la fécondation, il s'ensuit que la récolte des fleurs, destinées à l'extraction de l'essence qu'elles renferment doit être effectuée avant la fécondation (1).

L'essence paraît ensuite redescendre dans la tige et dans les autres organes; bien qu'il soit difficile de généraliser cette hypothèse (fruits, graines), il se peut que cette migration soit provoquée par une augmentation de la pression osmotique, due elle-même à une dessiccation de l'inflorescence. Quoi qu'il en soit, les tiges, les racines, utilisées pour l'essence qu'elles renferment, ne seront traitées que lorsque la plante aura achevé son évolution (1).

Les fleurs ne présentent pas toujours le même mécanisme dans l'élaboration de l'essence. Les unes renferment à l'état de liberté, la totalité des principes actifs et sont incapables d'en produire à nouveau, même en prolongeant leur existence. Les autres, au contraire, dans les mêmes conditions, continuent à produire de la matière odorante. Or, il est à remarquer que les premières appartiennent à des plantes renfermant des huiles essentielles dans tous leurs organes (fleurs d'oranger), tandis que pour les secondes tous les organes, à l'exception des fleurs, sont inodores (jasmin, tubéreuse). Pour Hesse, les fleurs de jasmin et de tubéreuse seraient capables de « libérer du parfum », lorsqu'on prolonge leur vie, parce que, chez elles, la formation d'huile essentielle est due probablement à des glucosides (ou tout au moins à des combinaisons voisines de ces corps) qui seraient dédoublés par des diastases appropriées à mesure qu'ils arrivent dans la fleur.

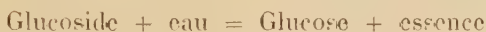
Mais on était en droit de se demander si cette hypothèse n'était

(1) Préparation des hydrolats.

pas applicable à toutes les essences, et il suffirait de l'admettre pour avoir une explication satisfaisante de l'origine des essences.

En effet, d'après ces conceptions, le glucoside générateur de l'essence se forme ou tend à se former dans les feuilles et les parties vertes en général. Rencontrant d'ordinaire aussitôt après sa formation des conditions favorables à son dédoublement, l'essence apparaît dans les parties vertes de la plante, puis évolue dans les tissus comme il a été dit précédemment.

Mais il peut se faire que les organes végétatifs de la plante ne renferment pas d'agents hydrolysants ; dans ces conditions, le glucoside pourra circuler dans les tissus, y subir des modifications plus ou moins profondes et arriver enfin à la fleur où la présence de diastases assurera sa décomposition et la formation d'huile essentielle. Toutefois, ou bien les glucosides se scindent en leurs constituants dès leur arrivée dans la fleur, ou bien leur décomposition ne survient que si l'essence formée est enlevée au fur et à mesure de sa formation (enfleurage). Il y aurait, en effet, une réaction que CHARABOT et GATIN traduisent par la formule :



limitée par une réaction inverse et amenant un état d'équilibre quand le glucoside et l'essence ont atteint une certaine proportion. Si l'essence est éliminée à mesure de sa formation, le glucoside continue à se décomposer, et cette décomposition est à nouveau suspendue si l'essence formée n'est pas éliminée.

Dans les organes verts où ces essences se forment continuellement, on peut supposer que la décomposition du glucoside est facilitée par la consommation du glucose formé.

Cette genèse hypothétique des huiles volatiles est justifiée en partie par les nombreux exemples montrant la formation de l'essence sous la dépendance immédiate de glucosides. La présence de ces principes dans certaines plantes odorantes est chaque jour reconnue plus certaine, et Em. BOURQUELOT et M. BRIDEL (1913) viennent encore de démontrer l'existence du géranylgucoside β synthétique dans le *Pelargonium odoratissimum* Willd, premier exemple d'un glucoside à alcool primaire.

2° FORMATION DES ESSENCES PAR LE DÉDOUBLEMENT DE GLUCOSIDES GLUCOSIDES CYANHYDRIQUES ET ACIDE CYANHYDRIQUE

La plante ou l'organe vivants ne dégagent aucune odeur ; celle-ci n'apparaît qu'après froissement, quand les cellules renfermant

le glucoside et le ferment ont été déchirées, et leurs contenus respectifs mis en présence. Les exemples de ce genre sont nombreux et les essences formées ont une composition des plus variées : éthers (salicylate de méthyle), phénol (eugénol), aldéhyde (aldéhydes salicylique, benzoïque), lactone (coumarine), nitriles (acide cyanhydrique), isosulfocyanate (isosulfocyanate d'allyle) ; il est à remarquer cependant que les huiles volatiles ainsi obtenues ne renferment que très rarement des composés terpéniques.

Nous ne citerons que les glucosides cyanhydriques et n'étudions rapidement que certains d'entre eux.

Les plantes à acide cyanhydrique sont extrêmement nombreuses et appartiennent à des familles souvent très éloignées les unes des autres. D'abord reconnu dans les Rosacées, l'acide cyanhydrique fut ensuite décelé dans d'autres familles végétales (WICKE 1851, GEISELER 1860, JORISSEN 1885 et 1894, J.-C. BRÜNNICH 1903, L. VAN ITALLIE 1905, etc.). En 1906, GRESHOFF (1906) les répartissait en 34 familles et 84 genres ; mais, depuis, la liste que donnait cet auteur a été considérablement augmentée.

Des espèces, des genres nouveaux, des familles mêmes sont venus s'ajouter à ceux connus jusqu'alors (JITSCHY 1906, L. GUIGNARD 1906 ¹ ² et ³, GERBER et COTTE 1908, COUPEROT 1908, M. GRESHOFF, 1908 et 1910, Em. BOUNQUELOT 1909², L. VAN ITALLIE 1910, O. WALTERS L. KRASNOSELSKY, N. A. MAXIMOV et W. MALCEWSKY 1911, M. MIRANDE 1912, etc.).

Le plus souvent l'acide cyanhydrique est à l'état de combinaison stable, de glucosides susceptibles d'être décomposés en acide cyanhydrique, sucre, aldéhyde, cétone, mais présentant entre eux des différences nombreuses. C'est ainsi que l'on a indiqué successivement :

L'amygdaline des amandes amères (ROBIQUET 1822, ROBIQUET et BOUTRON-CHARLARD 1830 et 1837).

La laurocérasine du laurier-cerise et du *Prunus padus* (WICKELER 1839 et E. LEHMANN 1885) :

La manihotoxine du *Manihot utilissima* (TH. PECKOLT 1878) :

La linnamarine du *Linum usitatissimum* (A. JORISSEN et E. HAIRS 1891) ;

L'amygdonitrileglucoside, obtenu par hydrolyse incomplète de l'amygdaline, au moyen des ferments de la levure (FISCHER 1895) et retrouvée dans *Cerasus Padus* Delarb. (H. HERISSEY 1907), dans *Prunus virginiana*, Mill (POWER et MOORE 1909) et dans *Photinia serrulata* Lindl (H. HERISSEY 1912) ;

La lotusine, du *Lotus arabicus* (DUNSTAN et HENRY 1900 et 1901) :

- La *dhurrine*, du *Sorgum vulgare* (DUNSTAN ET HENRY 1902) ;
 La *phaseolunatine*, du *Phaseolus lunatus* (DUNSTAN ET HENRY 1903) ;
 La *gynocardine*, du *Gynocardia odorata* (F.-B. POWER et F.-H. GORÑALL 1904) ;
 La *corynocarpine*, du *Corynocarpus levigata* (T.H. EASTERFIELD 1905) ;
 La *sambunigrine*, du *Sambucus nigra* (EM. BOURQUELOT et DANJOU 1905¹ et ²) ;
 La *prulaurasine*, du laurier-cerise et du *Cotoneaster microphylla* Wall (H. HERISSEY 1906¹ et ⁴) ;
 La *Vicianine* du *Vicia angustifolia* (G. BERTRAND 1907).

Tous ces glucosides n'ont pas une égale valeur ; des recherches plus approfondies sur certains de ces corps, obtenus à l'état cristallisé, ont montré, après détermination de leur formule, de leur pouvoir rotatoire et de leurs produits de dédoublement, que certains d'entre eux, considérés d'abord comme identiques, étaient en réalité des isomères (sambunigrine et prulaurasine) (EM. BOURQUELOT et H. HERISSEY 1907), et que d'autres signalés comme des glucosides différents étaient identiques (linamarine et phaseolunatine). Mais cette étude comparée a conduit à des résultats d'autant plus intéressants qu'elle explique les isoméries signalées ci-dessus.

EM. BOURQUELOT (1909¹) range en deux séries les glucosides donnant par hydrolyse de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque (amygdaline, amygdonitrile glucoside, prulaurasine, sambunigrine) : il tient compte pour cela du fait que ces glucosides donnent en se dédoublant sous l'action de l'acide chlorhydrique, deux ou une molécule de glucose *d*, de l'ammoniaque, du glucose, et de l'acide phénylgluconique.

SÉRIE I. — *Amygdalines* ou *phénylglyconitrilebiosides*, $C^{20}H^{22}NO^{11}$

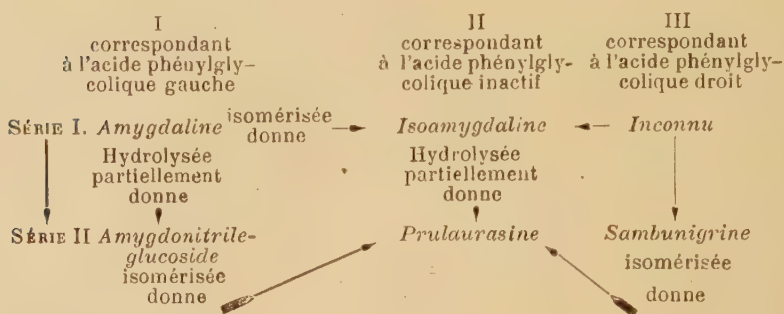
Amygdaline	$\alpha_D = - 39^{\circ} 7$ fond à $+ 200^{\circ}$
Isoamygdaline . . .	$\alpha_D = - 51^{\circ} 3$ fond à $+ 125-140^{\circ}$

SÉRIE II. — *Phénylglyconitrileglucosides*, $C^{14}H^{17}NO^6$

Amygdonitrileglucoside .	$\alpha_D = - 26^{\circ} 9$ fond à $+ 147 - 149^{\circ}$
Prulaurasine	$\alpha_D = - 52^{\circ} 7$ — à $+ 120 - 122^{\circ}$
Sambunigrine	$\alpha_D = - 76^{\circ} 3$ — à $+ 151 - 152^{\circ}$

Or, l'acide phénylgluconique que fournissent l'amygdaline et l'amygdonitrile glucoside est gauche, celui de l'isoamygdaline et de la prulaurasine est inactif, celui de la sambunigrine est droit.

L'auteur résume alors dans le tableau ci-dessous les travaux montrant comment ces glucosides dérivent les uns des autres :



Il suffit ici d'indiquer les caractères de la prulaurasine.

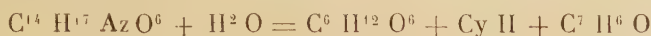
Prulaurasine : l'isolement de l'amygdaline et sa cristallisation furent effectués à maintes reprises sur des graines de Rosacées (cerisier, prunier, pommier, pêcher, et plus récemment sur le néflier du Japon (H. HERISSEY 1906²) ; mais l'isolement du principe cyanhydrique des feuilles du laurier-cerise présentait de grandes difficultés, et, malgré les tentatives de WIDTMANN, DENK, LIEBIG et WOHLER, WINCKLER, SIMON, MICHELSON, LEHMANN, BOUGAREL, JOUCK, ce glucoside n'avait jamais pu être obtenu à l'état cristallisé, et sa formule exacte était inconnue.

C'est à H. HERISSEY (1906¹) qu'est dû l'isolement de ce glucoside ; il lui donna le nom de *prulaurasine*, qui remplace désormais celui de laurocérasine de LEHMANN, désignant jusqu'ici les complexes cyanogénétiques retirés du laurier-cerise.

C'est une substance paraissant susceptible de cristalliser sous plusieurs formes, correspondant peut-être à des états d'hydratation différents. Elle est constituée par de petits prismes, quand elle est obtenue par cristallisation en masse ; elle apparaît formée de fines aiguilles déliées, pouvant atteindre plusieurs centimètres de long quand elle cristallise sous le vide sulfurique. Elle ne donne pas de cendres ni de pertes de poids par un séjour prolongé à l'étuve à l'eau bouillante. Elle est inodore, incolore, de saveur amère. Son point de fusion est de 120-122°. L'eau, l'alcool, l'éther acétique la dissolvent aisément, elle est insoluble dans l'éther.

Son pouvoir rotatoire est gauche. L'émulsine la dédouble en glucose, acide cyanhydrique et aldéhyde benzoïque (8,50 de CyH et 61,24 de glucose p. 100).

Sa formule répond à $C^{14}H^{17}AzO^6$, ce qui donnerait avec une molécule d'eau :



Origine et rôle des glucosides cyanhydriques.

L'origine et le rôle des glucosides cyanhydriques ont été particulièrement étudiés par TREUB (1895), sur le *Pangium edule* Reinw.

D'après les observations de cet auteur et les localisations microchimiques qu'il a effectuées, les feuilles sont les centres générateurs de l'acide cyanhydrique. Cet acide ne resterait pas accumulé dans les feuilles, mais serait transporté par le liber de la tige dans les différents organes, comme il ressort des expériences de TREUB. Cependant (et contrairement à ce qui est actuellement admis pour les essences), la formation de l'acide cyanhydrique libre ou combiné n'est pas sous la dépendance immédiate de la lumière. Sa présence dépend plutôt de matières de réserve hydrocarbonées à qui l'azote paraît être fourni par les nitrates du sol. En effet, chez le *Pangium*, les feuilles inférieures ne renferment pas ou presque pas d'acide cyanhydrique, l'azote du sol étant entraîné avec la sève vers les feuilles supérieures, seules riches en acide cyanhydrique ; ces dernières, par contre, perdent tout ce principe si, par section des vaisseaux, on empêche la sève ascendante de les atteindre. Leur ablation totale permet alors aux feuilles inférieures de s'enrichir en acide cyanhydrique.

La présence de nitrates et d'hydrates de carbone dans les plantes à principes cyanogénétiques (EM. BOURQUELOT et DANJOU 1905 ¹ et ²) donne à cette interprétation assez de vraisemblance.

Ainsi la présence d'acide cyanhydrique dans les plantes proviendrait d'une synthèse effectuée au dépens des nitrates du sol et des hydrates de carbone, mais sans intervention de la lumière.

Le rôle de ces composés cyanogénétiques dans la plante et de l'acide cyanhydrique doit être très important (F. CZAPECK 1903) ; mais il est assez mal connu.

Ce seraient, pour certains, des agents de défense contre les insectes phytophages. Pour d'autres ils représenteraient une phase de la synthèse des matières albuminoïdes. Cette dernière interprétation n'est pas sans vraisemblance, mais elle ne saurait être généralisée.

Sans doute la liste des plantes à acide cyanhydrique s'accroît tous les jours ; cependant, cela ne prouve pas que partout la

formation d'acide cyanhydrique précède celle des albuminoïdes. Ainsi telle famille végétale est dépourvue d'acide cyanhydrique, alors que ses voisines en sont abondamment pourvues : ailleurs c'est un genre (*Spirea*) qui, sur la présence ou l'absence de l'acide cyanhydrique, doit être divisé en deux groupes. Les variétés d'une même espèce présentent les mêmes écarts et il en est ainsi pour les organes. En greffant *Phaseolus lunatus* sur une plante sans acide cyanhydrique et inversement, L. GUIGNARD (1907) ne constate jamais de transport d'acide cyanhydrique.

Il est vrai que l'acide cyanhydrique peut prendre des formes où il ne peut être décelé.

Mais la constitution des glucosides permet de supposer que leur processus de formation, loin d'être général, est probablement spécial à chacun d'eux, n'ayant rien de commun ni avec la synthèse, ni avec le métabolisme des albuminoïdes, mais ayant les nitrates et les sucres comme origine (voy. GUÉRIN 1907).

3° LOCALISATION DE CES PRINCIPES

A. Recherche et localisation des essences

La recherche et la caractérisation des essences peuvent être effectuées soit sur les produits obtenus après un traitement convenable des drogues (distillation, épuisement, etc.), soit dans les drogues elles-mêmes. Dans le premier cas, on fait intervenir des méthodes d'analyse très complexes qu'il serait trop long d'exposer ici, et nous ne nous occuperons que de la recherche et de la localisation des essences dans la drogue elle-même.

Tissus sécréteurs. Les essences sont souvent localisées dans des tissus morphologiquement différenciés et portant le nom de *tissu sécréteur*. Celui-ci est externe ou interne.

Externe, il est représenté tantôt par des poils unicellulaires tantôt par des poils pluricellulaires terminés par une ou plusieurs cellules sécrétrices disposées en masse compacte ou en couronne. Le tissu sécréteur interne est formé par des cellules isolées ou associées. Les cellules sécrétrices isolées ont une membrane propre et sont peu modifiées morphologiquement ou ne le sont pas du tout : elles sont fréquemment plus grandes que les cellules du tissu ambiant. Si les cellules sont associées en un organe sécréteur, elles forment un système glandulaire et chacune d'elles déverse dans une cavité commune les produits qu'elle sécrète, soit

que ceux-ci diffusent à travers la membrane, soit qu'elle leur livre passage en se déchirant. La cavité commune est tantôt sphérique (glande), tantôt allongée (canal) (1).

Localisation microchimique. Les caractères microchimiques des essences sont à peu près identiques à ceux des graisses. La distinction entre les huiles fixes et les huiles volatiles sera donc souvent malaisée. Je signalerai seulement les réactifs et les méthodes dont j'ai pu à maintes reprises reconnaître l'efficacité.

Orcanette acétique de L. Guignard. « On laisse en contact pendant un jour 10 grammes d'orcanette pulvérisée avec environ 30 centimètres cubes d'alcool absolu ; on filtre et on chasse l'alcool à l'étuve. Le résidu est dissous dans 5 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable, puis additionné de 50 centimètres cubes d'alcool à 50° ; on filtre après 24 heures. La teinture obtenue de cette façon se conserve limpide. »

L'alcool à 50° peut être remplacé par de l'alcool à 40°. L'acide acétique intervient ici comme dissolvant de la matière colorante de l'orcanette, et rend son action plus rapide et plus intense. Mais la teinture précipite parfois pendant le temps nécessaire à la coloration des coupes : quelques gouttes d'alcool suffisent alors pour lui rendre sa limpidité première. L'action colorante est rapide, quelques minutes suffisent. (L. GUIGNARD 1890²).

Les essences sont, comme les huiles, colorées en rouge.

On obtient les mêmes colorations et on évite la précipitation de la teinture pendant la coloration, en employant l'orcanette au chloral.

Orcanette au chloral : on épuise par lixiviation 10 grammes d'orcanette par 50 c.m³ d'alcool à 90° ou à 95° (l'éther officinal peut lui être substitué). La solution évaporée à l'étuve ou dans le vide abandonne un résidu qui est repris par une solution hydro-alcoolique d'acide acétique et d'hydrate de chloral. (Acide acétique crist. 5 cm³, solution aqueuse d'hydrate de chloral au 1 : 2 50 cm³, alcool à 85° 50 cm³). On agite et on filtre après quelques heures de repos.

On obtient encore de très belles colorations en employant le *Sudan III*, produit synthétique introduit dans la technique microchimique par DADDI en 1896.

(1). Il ne nous paraît pas nécessaire d'insister davantage sur les caractères de ce tissu sécréteur dont nous donnons plus loin quelques exemples.

Solution alcoolique de Sudan III.

C'est une solution saturée de Sudan III dans l'alcool à 70° et filtrée après deux jours de contact.

Les coupes sont plongées pendant quelques minutes dans le réactif, puis rapidement lavées à l'alcool à 40° et à l'eau.

Pour éviter la précipitation du colorant, assez fréquente lorsque les coupes sont fortement hydratées ou se produisant pendant la coloration par évaporation de l'alcool, on peut utiliser la solution de Sudan au chloral.

Solution de Sudan III au chloral.

On prépare une solution saturée de Sudan III dans l'alcool à 90° et on verse dans cette solution un volume égal d'une solution aqueuse d'hydrate de chloral à 2:1. Après agitation et repos, on filtre.

La solution ainsi obtenue est de bonne conservation. Les coupes après leur immersion dans le colorant, sont lavées à l'eau.

Les huiles grasses et les huiles essentielles sont colorées en rouge orangé par le Sudan III. Les coupes seront montées à l'eau, à la glycérine ou à la gélatine glycinée. Les colorations se conservent pendant plusieurs mois sans perdre de leur netteté.

Solution d'acide osmique à 1 : 200. Les essences sont rapidement colorées en noir par immersion des coupes dans cette solution. Les graisses sont colorées plus lentement (1).

La différenciation avec les graisses pourra être effectuée en utilisant la volatilité et la solubilité des essences.

Volatilité : les coupes placées sur une lame, sont portées à l'étuve à 100° pendant une heure. On les humecte ensuite avec un peu d'eau. Les essences auront disparu.

Solubilité : les coupes sont traitées dans un godet laveur, par de l'alcool à 90°, par de l'acide acétique, par de l'hydrate de chloral en solution aqueuse saturée. Les graisses insolubles ou presque insolubles dans ces réactifs, subsisteront seules.

PERROT (1891) a indiqué un réactif permettant de distinguer certaines essences les unes des autres, et des graisses. Ce réactif est obtenu avec : Violet de Paris 0,10 gr., acide acétique cristallisable 10 cm³, alcool à 90° 100 cm³, eau distillée 90 cm³. On

(1) Les réactifs au Sudan et à l'orcanette, les solutions d'acide osmique colorent également les oléo-résines, les résines et les baumes.

étend 10 cm³ de cette solution mère avec 10 cm³ d'acide acétique ordinaire et 80 cm³ d'alcool à 40°.

Les coupes sont plongées pendant une à deux minutes dans ce réactif. Les essences contenant une proportion notable d'alcools, d'éthers, d'aldéhydes, de phénols, etc., sont colorées en violet plus ou moins intense. Les essences très riches en carbures d'hydrogène se colorent mal ou ne se colorent pas. Les graisses ne sont pas colorées.

B. Recherche et localisation de l'acide cyanhydrique et de ses principes générateurs.

La recherche de l'acide cyanhydrique peut s'effectuer soit sur les produits obtenus en soumettant à la distillation les végétaux ou les organes et caractérisant ensuite cet acide dans le distillat recueilli, soit en faisant dégager l'acide cyanhydrique de la plante elle-même par divers moyens, et le caractérisant ensuite à l'état gazeux, soit enfin en le localisant dans les tissus mêmes du végétal ou de l'organe étudié.

Recherche dans le distillat. Ce sont les méthodes les plus anciennement pratiquées. La plante ou l'organe sont broyés avec de l'eau ou simplement hachés et on soumet rapidement à la distillation qui doit être pratiquée à une chaleur modérée. Avant la distillation, on peut ajouter (GRESHOFF 1906) une solution d'émulsine ou un lait d'amande douce pour assurer une décomposition complète du glucoside cyanhydrique dans le cas où l'émulsine normale serait altérée (J. O. TURLOT 1911).

On distille et on recueille la première partie (LUTZ 1897) sur laquelle on caractérisera l'acide cyanhydrique.

Cyanure d'argent : traité par le nitrate d'argent, le distillat abandonnera un précipité blanc de cyanure d'argent s'il contient de l'acide cyanhydrique. On peut encore, pour éviter toute perte de ce principe, recevoir le distillat dans une solution filtrée de nitrate d'argent ammoniacal. (O. HENRY et E. HUMBERT 1857).

Le cyanure d'argent recueilli et pesé pourra donner le titre de la plante.

Ferrocyanure : le cyanure d'argent obtenu comme ci-dessus, est additionné de quelques gouttes d'une forte lessive de potasse, et d'une solution de sulfate ferroso-ferrique. On ajoute de l'acide

chlorhydrique jusqu'à disparition du précipité. Après quelques heures de repos, on obtient un liquide bleu : si la quantité d'acide cyanhydrique est suffisante, le tube apparaît tapissé d'une couche bleue quand on décante.

La recherche par le ferrocyanure est conseillée par H. OSSIAN (1837), POËLLNITZ (1859), GRESHOFF, LUTZ. Ces réactions peuvent être appliquées au distillat lui-même, mais elles perdent alors de leur sensibilité.

Cyanure de brome et cyanure d'iode : on fait agir à chaud de l'iode ou du brome sur le cyanure d'argent. On obtient alors de belles aiguilles de cyanure d'iode ou de brome. (O. HENRY et H. HUMBERT).

Isopurpurate : on ajoute au distillat une goutte de lessive de potasse et un petit volume d'une solution saturée d'acide picrique. Une coloration rouge plus ou moins intense apparaîtra peu à peu (LUTZ).

Nitro-prussiate : VORTMANN (1886) conseille de traiter la liqueur par quelques gouttes d'une solution de nitrite de potasse, trois gouttes de perchlorure de fer et d'ajouter une solution diluée d'acide sulfurique strictement nécessaire pour redissoudre le sel ferreux jaune brun qui se forme tout d'abord. On chauffe le mélange, on laisse refroidir et l'excès de fer est éliminé par l'ammoniaque. La liqueur traitée lentement par une solution très diluée de sulfhydrate d'ammoniaque donnera une coloration verte, bleue puis violette.

Cette technique est légèrement modifiée par YAN GIFFEN (1910).

La réaction au nitro-prussiate est plus sensible que les précédentes, elle l'est moins que la suivante.

Sulfocyanure : ajouter à la liqueur distillée quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque et évaporer au bain-marie, après addition d'une goutte de lessive de soude. On reprend le résidu par l'eau et il est acidulé par de l'acide chlorhydrique. Après repos, on traite par le perchlorure de fer et on obtient une coloration rouge sang.

La réaction est sensible au 1 : 4.000.000. (A. LINK et R. MÖCKEL 1879).

Réactif de Moir : ce réactif est obtenu en ajoutant de petites quantités d'acétate de cuivre et d'acide acétique à une solution chaude d'*hydrocœrulignone* (tetraméthoxydiphénol). On filtre après un contact de quelques heures.

Pour utiliser ce réactif, on ajoute un peu d'acide acétique

ou d'acétate acide de soude au distillat, et 3 volumes de ce dernier sont additionnés de 1 volume de réactif.

Si la liqueur renferme plus de 1 : 1.000.000 d'acide cyanhydrique il se forme un précipité rouge à reflets pourpres. Avec des proportions plus faibles, on n'obtient qu'une coloration rouge. (J. Moir 1910).

Réactif de Weehuizen : une solution alcaline de phénolphthaline additionnée de sulfate de cuivre à 1 : 2.000, donne en présence d'une trace d'acide cyanhydrique une coloration rouge due à la régénération de la phénolphthaléine par oxydation de la phénolphthaline.

Le perchlorure de fer, l'eau oxygénée, l'acide azotique, l'éther nitreux ne donnent pas la réaction. Il faut éviter de chauffer car la coloration apparaîtrait sans acide cyanhydrique.

GRESHOFF fait observer que la distillation ne permet de recueillir parfois que de l'aldéhyde benzoïque, l'acide cyanhydrique ayant disparu, soit qu'il ait été consommé par la plante, soit qu'il ait été perdu au cours de la distillation. Les pertes sont encore plus fréquentes pour les plantes où l'acide cyanhydrique est à l'état libre ou presque libre.

On pourrait d'ailleurs éviter probablement ces pertes en ayant soin de faire plonger le tube abducteur de l'appareil à distiller dans une petite quantité d'eau, pour assurer un barbotement des gaz, ou en utilisant un tube à boule contenant une solution de nitrate d'argent.

Recherche de l'acide cyanhydrique à l'état gazeux. — a) On contuse rapidement la plante ou l'organe, on ajoute une petite quantité d'eau et on place le tout dans des tubes à essai bien bouchés. L'acide cyanhydrique est alors décelé dans les vapeurs du récipient à l'aide de papiers imprégnés d'une substance appropriée et qu'on laisse suspendus pendant plus ou moins longtemps dans les tubes mis en expérience.

Papier sensible de Schœnbein (SCHÖNBEIN 1868). On fait dissoudre 3 gr. de résine de gaïac dans 100 gr. d'alcool, et on trempe dans cette solution une quantité suffisante de bandelettes de papier à filtrer pour tout absorber. Le papier est humecté ensuite avec une solution de sulfate de cuivre à 4 gr. p. 1000.

Au moment de l'emploi, le papier est mouillé légèrement et suspendu dans le récipient. On observe alors une coloration bleue s'il y a des traces d'acide cyanhydrique. Cette réaction serait sensible au 1 : 120.000.000.

EUG. LEBAGUE (1869) a montré que ce virage pouvait être obtenu sous l'action d'un très grand nombre d'agents chimiques qui restreignent par suite l'emploi de ce papier réactif.

Cette réaction s'explique par le fait que tout corps susceptible de s'oxyder en présence d'un ferment oxydant présente la même propriété en présence de sulfate de cuivre additionné d'une trace d'acide cyanhydrique, ce mélange se comportant comme une oxydase. A ce propos EM. BOURQUELOT (1896) a indiqué que la teinture de gaïac pouvait être remplacée par une solution de gaïacol, de naphtol, de créosol, de vératrylamine qui, dans ces conditions, donnent respectivement des colorations rouge, mauve, verte, violette.

Papier sensible de Thiery à la phthalophénone. (THIERY 1907). On prépare une solution de 0,50 gr. de phenolphthaléine dans 30 c.m.³ d'alcool absolu, que l'on étend ensuite d'eau distillée jusqu'à léger trouble. Cette liqueur est alors additionnée de 20 gr. de soude et de la quantité suffisante de poudre d'aluminium pour réduire la phthaléine en phthalophénone, soit jusqu'à décoloration complète. La liqueur est alors additionnée de 150 cm³ d'eau distillée bouillie et froide. On imprègne avec cette solution des bandelettes de papier préalablement humectées d'une solution de sulfate de cuivre à 1 : 2.000 et séchées ensuite.

L'acide cyanhydrique leur communique une coloration rose en quelques heures.

C'est en somme une réaction d'oxydation à rapprocher de celle de SCHOENBEIN et une adaptation du procédé de WEEHUIZEN, déjà signalé.

Mais ce papier n'est pas d'une fidélité absolue : il s'oxyde spontanément et il peut ainsi entraîner de graves erreurs (V. BOUCHER 1908, p. 395).

Papier picro-sodé de L. Guignard. L. GUIGNARD (1906¹) a utilisé la coloration rouge que donne l'acide picrique en présence d'alcali et d'acide cyanhydrique par formation d'isopurpurate. Ce papier réactif est préparé de la façon suivante :

On imprègne des bandelettes de papier buvard avec une solution aqueuse saturée d'acide picrique et on le laisse sécher. Puis on le trempe dans une solution de carbonate de soude au 1 : 10. On laisse sécher à nouveau. Le papier est alors coloré en jaune d'or et se conserve très bien.

Au contact des vapeurs chargées d'acide cyanhydrique, le papier se colore en rouge orangé, puis en pourpre avec une plus ou moins grande rapidité suivant la quantité d'acide cyanhydrique.

Avec 0,00005 d'acide cyanhydrique, la couleur est rouge orangé en douze heures ; avec 0,00002 la couleur est sensible en vingt-quatre heures.

Ces colorations sont plus rapides en mettant à l'étuve le tube en expérience.

Ce papier réactif est très sensible et des plus constants. Sa supériorité sur les papiers précités a été constatée à maintes reprises (VACHAT 1906, V. BOUCHER 1908, L. BARTHE 1909).

Le réactif de Moir peut également être employé sous cette forme.

b) La contusion de la plante ou des organes étudiés peut être remplacée par d'autres méthodes plus récentes et assurant un déplacement complet de l'acide cyanhydrique. On utilise alors la plasmolyse que déterminent sur les cellules des agents physiques ou chimiques, susceptibles de tuer la cellule vivante sans entraver l'action du ferment sur le glucoside qui réagissent aussitôt l'un sur l'autre après avoir diffusé à travers les membranes : ont été signalés les vapeurs d'éther, de chloroformé, de chlorure d'éthyle, de sulfure de carbone, le froid, les rayons ultra violets (L. GUIGNARD 1909, M. MIRANDE 1909, PUGNET 1910) (1).

M. MIRANDE conseille comme procédé rapide de verser dans un tube étranglé (un tube de Roux, par exemple), un peu de chloroforme et d'introduire dans le tube l'organe frais en évitant tout contact avec le réactif lui-même. Le tube est bouché hermétiquement après avoir suspendu au bouchon une languette de papier micro-sodé de GUIGNARD. Le rougissement de ce papier sensible, s'effectuera alors plus ou moins rapidement sous l'action des vapeurs d'acide cyanhydrique, comme il a été indiqué précédemment.

Méthodes microchimiques. — GRESHOFF (1906) conseille d'opérer ainsi : on fait dans l'organe une coupe assez mince, mais

(1) ED. HECKEL (1910*) applique ces procédés à la recherche de la coumarine dans les plantes.

— LEPAGE (1848*) et GOBLEY avaient entrevu l'action de l'éther. LEPAGE, voulant démontrer la préexistence de l'acide cyanhydrique et de la benzaldéhyde dans le laurier-cerise, traitait ses feuilles fraîches par l'éther et y retrouvait effectivement de l'acide cyanhydrique. GOBLEY combattant l'interprétation donnée par LEPAGE aux résultats de ses expériences, ajoutait : « L'éther agit, dans cette circonstance, comme le ferait un léger froissement. » L'explication de GOBLEY était sans doute inexacte en partie, mais on ne pouvait alors mieux comprendre le rôle de l'éther dans cette circonstance.

comprenant au moins une couche de cellules intactes : on la place aussitôt pendant quinze à trente secondes dans une solution alcoolique de potasse à 5 : 100 et on la porte ensuite dans une solution ferroso-ferrique (sulfate ferreux 2,5 : 100 et perchlorure de fer 1 : 100) maintenue à 60°. On l'y laisse dix secondes et on la plonge enfin dans l'acide chlorhydrique (acide chlorhydrique 1 vol. dans 6 vol. d'eau).

Les cellules contenant de l'acide cyanhydrique se colorent en bleu par formation de bleu de Prusse.

Pour étudier la localisation dans les feuilles, l'auteur conseille l'emploi d'une brosse formée de fines aiguilles (100 au cm)³ avec laquelle on crible de trous la surface de l'organe pour assurer un passage aux réactifs.

La localisation de l'émulsine se fera d'après les méthodes courantes. (L. GUIGNARD 1890¹, F. JADIN 1894, etc).

II. LOCALISATION SPÉCIALE DES PRINCIPES ACTIFS DES EAUX DISTILLÉES OFFICINALES

Cannelle. *Cinnamomum zeylanicum* Breyne. Une section transversale dans l'écorce montre 3 couches différentes : 1° un parenchyme cortical interrompu par des faisceaux de sclérites et de fibres péricycliques ; 2° une couche moyenne de 8-10 assies de cellules souvent ponctuées, avec de nombreux et larges méats, des amas d'un tissu écrasé, des cellules à mucilage et des cellules à essence ; 3° des faisceaux de liber séparés par des rayons médullaires étroits, et offrant çà et là des paquets de fibres, des cellules à amidon, des cellules à mucilage ou à essence.

Les cellules à mucilage (c. m. fig. 4) sont plus ou moins oblongues, parfois presque sphériques, souvent assez allongées pour apparaître sous la forme de courts cylindres. Leurs parois sont loin d'être aussi minces qu'on l'indique d'ordinaire.

Les cellules à essence (c. s.) sont analogues aux précédentes mais elles sont en général plus petites. Ces cellules contiennent plus ou moins d'huile essentielle formant tantôt des globules isolés, tantôt une grosse gouttelette remplissant toute la cavité cellulaire. Aucun caractère morphologique ne permet de reconnaître ces cellules quand elles ont été débarassées de leur contenu. Leur localisation ne peut donc être effectuée qu'à l'aide des réactifs spécifiques des essences. (E. PERROT 1891).

Feuilles de laurier-cerise. *Prunus Lauro-cerasus* L. La localisation des principes générateurs de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque a été faite par L. GUIGNARD (1890').

Le limbe de la feuille du laurier-cerise est parcouru dans toute sa longueur par une grosse nervure médiane qui fait suite au

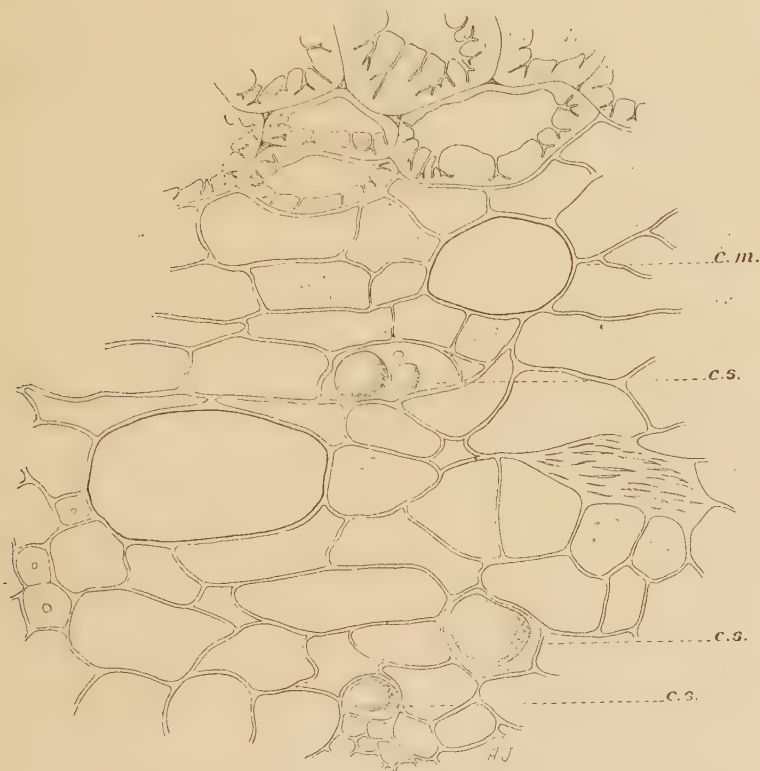


FIG. 4.— Coupe transversale dans la zone externe de l'écorce de *Cinnamomum zeylanicum*, Breyne; c. m. cellule à mucilage, c. s. cellule sécrétrice Gr. = 1 × 280.

pétiole ; de cette dernière se détachent, presque à angle droit des nervures secondaires parallèles et abondamment ramifiées. Une coupe transversale perpendiculaire au limbe et pratiquée dans la nervure principale montre un bois assez développé que sépare d'un liber réduit une zone cambiale nettement différenciée. Ce faisceau vasculaire est accompagné d'un arc fibreux placé sur sa face inférieure. On remarque dans cet arc péricy-

clique de grosses cellules isolées ou groupées, à membranes minces et très analogues par leur structure aux cellules de la gaine endodermique. Cette gaine, très différente du parenchyme ambiant, présente par place, sur la face inférieure et supérieure du faisceau libéro-ligneux, des îlots où ses cellules se sont multipliées. Elle se continue sans interruption autour des nervures secondaires qui se détachent de la nervure principale, et présente sur celles-là les mêmes différenciations.

L. GUIGNARD a décelé, dans les cellules endodermiques et dans les grandes cellules du péricycle, une quantité appréciable de tannin et de matières protéiques, en caractérisant le tannin par les persels de fer, les matières protéiques par le réactif de Millon. N'ayant pas de réactif propre aux ferments solubles, le réactif de Millon, agissant indistinctement sur les ferments et les matières protéiques, c'est en s'aidant de différents réactifs (de Millon, de Petrowski, à l'orcine chlorhydrique) et associant ces réactions microchimiques à des dissections de la nervure, qu'il arrive aux conclusions suivantes : « L'émulsine est contenue dans les cellules spéciales représentant l'endoderme des faisceaux des nervures de la feuille, ainsi que dans quelques cellules non sclérifiées du péricycle, qu'on trouve isolées ou plus souvent reliées à la gaine endodermique. La localisation est la même dans les jeunes rameaux des tiges où elle peut encore être assez facilement étudiée ; mais les cellules endodermiques n'y forment pas une gaine aussi continue et nettement délimitée par rapport aux tissus voisins. » (1)

La localisation du glucoside n'a pu être effectuée encore faute de réactifs appropriés.

Fleurs d'Oranger, *Citrus vulgaris*, Risso. — Les fleurs d'oranger sont riches en organes sécréteurs. Nous ne décrirons que les plus importants : ceux que l'on observe dans les pétales.

On y reconnaît d'abord d'énormes glandes schizolysigènes (fig. 5) souvent visibles à l'œil nu et toujours en rapport plus ou moins étroit avec l'épiderme de la face dorsale du pétale. Elles sont placées d'ordinaire au fond de dépressions épidermiques profondes et une seule assise de cellules les sépare parfois de l'épiderme avec lequel elles entrent fréquemment en rapport.

L'épiderme interne (fig. 6) est d'autre part constitué par des

(1) Je n'ai pas jugé nécessaire de donner ici une figure personnelle de l'anatomie de cette feuille, et je renvoie le lecteur à celles accompagnant le travail de L. GUIGNARD.

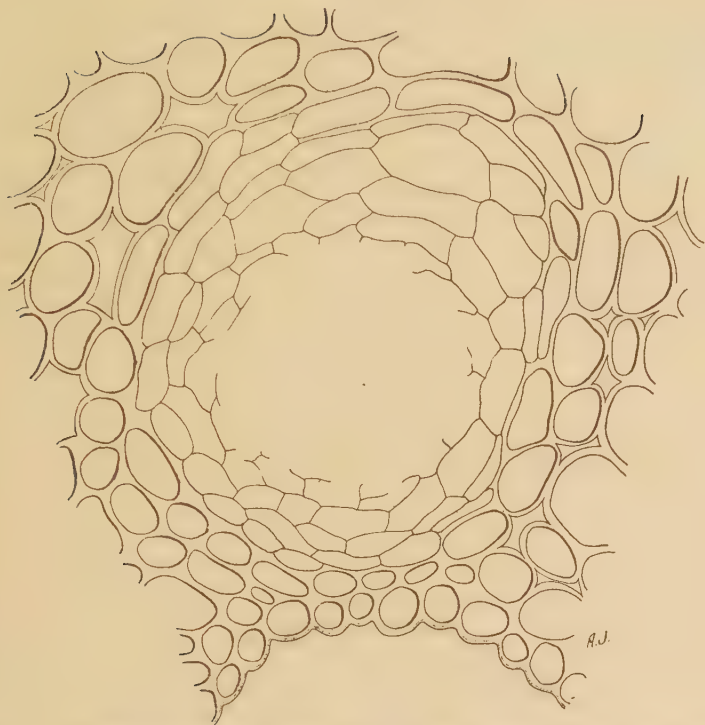


FIG. 5. — Glande sécrétrice d'un pétale de *Citrus vulgaris* Risso (face dorsale)
Gr. = 1×300 .

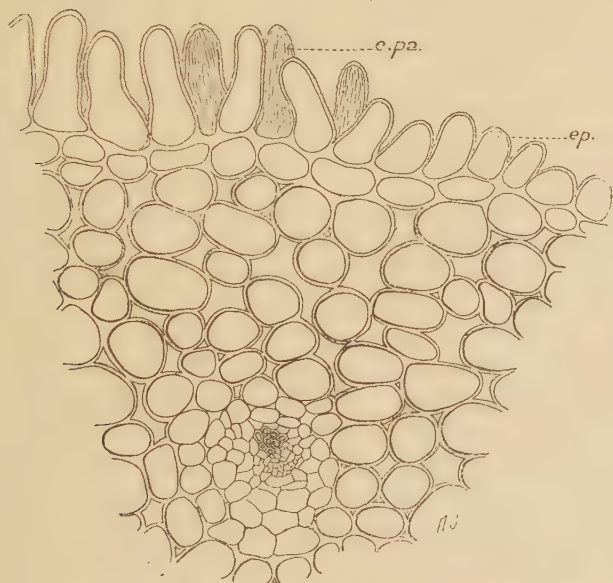


FIG. 6. — Epiderme d'un pétale de *Citrus vulgaris* Risso (face ventrale).
e.pa papilles, ep. épiderme. Gr. = 1×300 .

cellules épidermiques normales assez hautes (*ep.*) mais qui, au dessus des faisceaux vasculaires, se différencient en papilles assez longues, à parois toujours cutinisées et finement striées de la base au sommet (*e. pa*). On observe dans ces papilles quelques globules d'essence.

L'épiderme externe formé de hautes cellules est cutinisé et strié : mais il paraît être dépourvu d'huile essentielle.

Menthe poivrée, *Mentha piperita* L. L'essence est localisée dans les poils sécréteurs répartis sur l'épiderme de la tige, des pétioles, du limbe et de la nervure médiane des feuilles. Ces poils

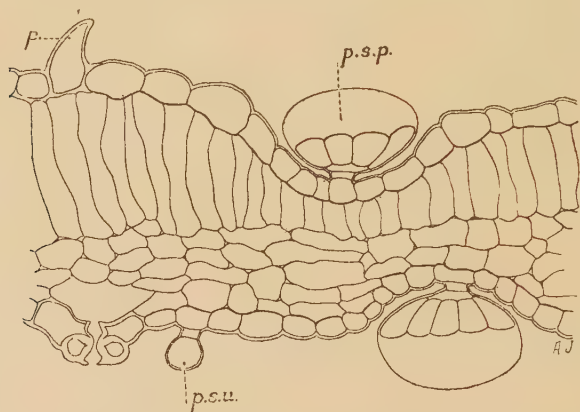


Fig. 7. — Coupe transversale dans le limbe d'une feuille de *Mentha piperita* L. ; *p.* poil tecteur unicellulaire, *p. s. p.* poil sécréteur capité et pluricellulaire, *p. s. u.* poil sécréteur capité et unicellulaire. Gr. = 1×300.

sont de deux types : les uns brièvement pédicellés à cellule sécrétrice terminale, unique, massive, arrondie ou ovale ; les autres subsessiles, capités à plusieurs cellules sécrétrices : ce sont les plus abondants.

Les poils sécréteurs capités et pluricellulaires sont légèrement enfoncés dans l'épiderme, surtout dans celui des feuilles (*p. s. p.* fig. 7). Ils sont constitués par une courte cellule de pied, surmontée de 6 à 8 cellules légèrement rayonnantes à leur extrémité, mais étroitement soudées entre elles. L'essence qu'elles sécrètent vient s'accumuler entre leur paroi cellulosique et la cuticule qui est peu à peu soulevée, puis distendue au point de former une

hémisphère surmontant le poil. De face (*p. s. p.* fig. 8), ces poils apparaissent comme de petites masses globuleuses, où les cellules sécrétrices irrégulièrement radiales se réunissent suivant une ligne brisée, tandis que la cuticule distendue par l'essence qu'elle renferme, débordé autour d'elles. ,

Sur les feuilles sèches, on observe souvent de fines houppes de menthol sous la cuticule.

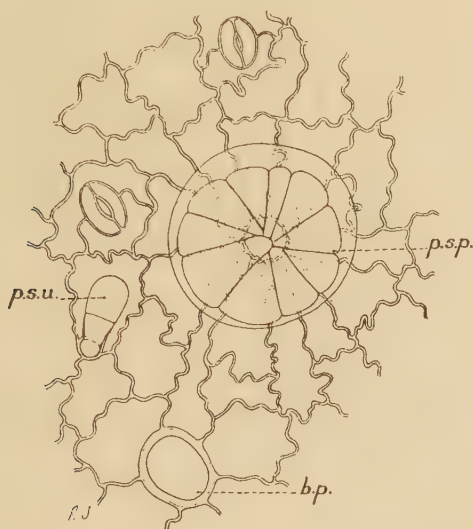


FIG. 8. — Epiderme inférieure de la feuille de *Mentha piperita* L. (vu de face); *b. p.* base de poil tecteur pluricellulaire, *p. s. p.* poil sécréteur capité et pluricellulaire, *p. s. u.* poil sécréteur capité et unicellulaire. Gr. = 1×300 .

Dans les poils capités unicellulaires, l'essence s'accumule dans la cellule sécrétrice et non sous la cuticule (fig. 7 et 8 *p. s. u.*)

Ces poils sécréteurs sont accompagnés, en particulier sur les organes aériens encore jeunes, par de longs poils tecteurs légèrement arqués, unisériés (6 à 8 cellules), et par des poils tecteurs courts coniques et unicellulaires (fig. 7 *p.*).

Rose. *Rosa centifolia* L. L'étude de l'appareil sécréteur des pétales est seul intéressant.

Cet appareil est constitué par les cellules formant l'épiderme supérieur et l'épiderme inférieur.

Sur une coupe transversale pratiquée un peu en avant de

l'onglet d'un pétale, l'épiderme supérieur (fig. 9 A) apparaît constitué par une seule assise de cellules papilliformes et légèrement soudées à leur base. Leur membrane externe est à peine cutinisée et apparaît ici finement denticulée. Mais quand elles sont entières et vues de profil (fig. 9 B), leur aspect est tout différent ; on les voit se dressant les unes à côté des autres, et sillonnées à leur surface par de minces stries assez régulièrement orientées

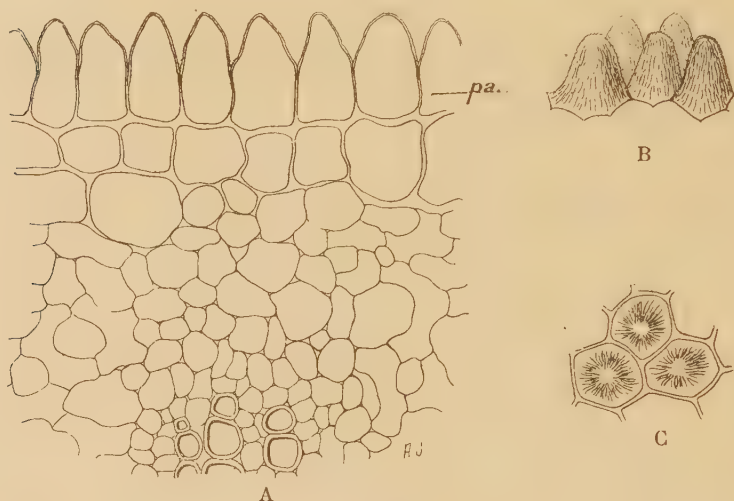


FIG. 9. — Epiderme supérieur d'un pétale de *Rosa centifolia* L. (un peu en avant de l'onglet; A coupe transversale, p. papilles; B papilles vues de profil; C papilles vues de face. Gr.=1×300.

du sommet à la base de la papille. Vue de face (fig. 9 C), chaque papille prend un aspect étoilé par le rayonnement régulier des sillons qui parcourent la membrane.

Cette structure s'atténue à mesure que l'on se rapproche de l'onglet où l'épiderme prend l'aspect d'un épiderme normal. Par contre les différenciations précitées s'accroissent sur les bords du pétale.

L'épiderme inférieur (fig. 10) est absolument différent. Ce ne sont plus que des cellules assez élevées à paroi extérieure épaissie et fortement cutinisée, les parois radiales restant minces : cette cuticule porte elle aussi des stries très fines mais ici légèrement sinueuses et parallèles. Leur contour est irrégulièrement sinueux.

L'essence, incolore, n'est mise en évidence que par les réactifs appropriés, en particulier par l'acide osmique à 1 : 200, elle remplit toute la cavité des cellules sécrétrices.

Tilleul, *Tilia platyphylla* Scop (1). L'inflorescence entière est utilisée. Il y a donc lieu d'étudier ici la bractée et les fleurs, pour la localisation des principes essentiels.

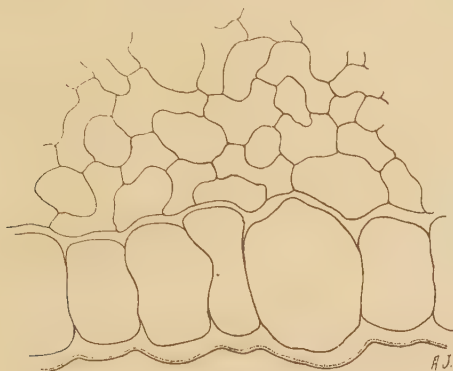


FIG. 10.— Epiderme inférieur d'un pétale de *Rosa centifolia* L.
(coupe transversale). Gr. = 1×300.

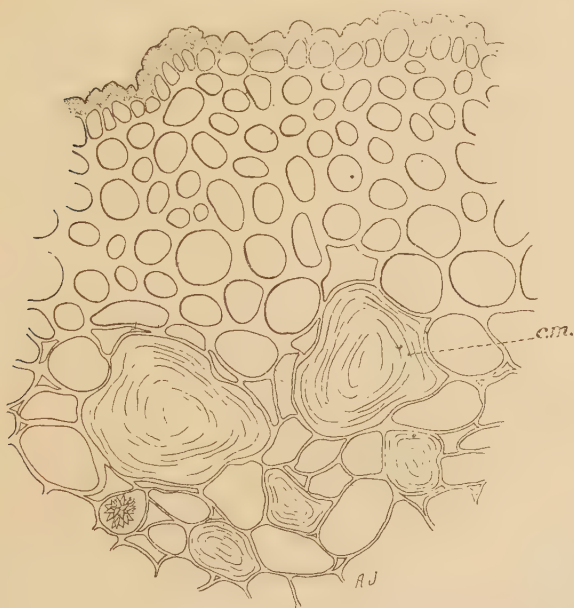


FIG. 11. — Coupe transversale dans la bractée de *Tilia platyphylla* Scop.
(au-dessus de la nervure médiane); c. m. cellule à mucilage. Gr. = 1×300.

(1) *Tilia argentea* Desfont. ne doit pas être utilisé (H. KALBRUNER, 1872*).

La bractée ne présente aucun organe à essence. On observe autour de la nervure médiane et des nervures secondaires la présence d'un grand nombre de cellules à mucilage (fig. 11 *c. m.*).

Le limbe n'offre pas la même localisation du mucilage : ce dernier ne s'observe, en effet, que dans les cellules de l'épiderme

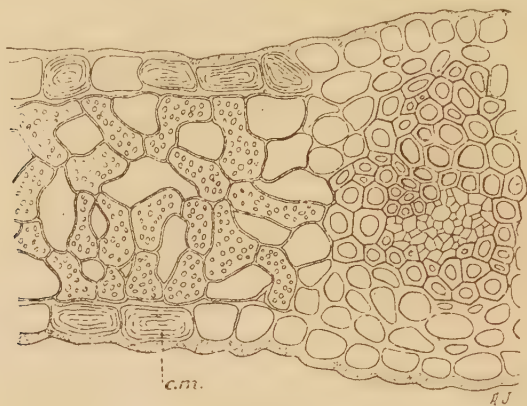


FIG. 12. — Coupe transversale dans la bractée de *Tilia platyphylla* Scop. (limbe); *c. m.* cellule à mucilage. Gr. = 1 × 300.

supérieur et inférieur et non dans le mésophylle lacuneux et dépourvu de tissu palissadique contrairement à ce qui est indiqué et figuré dans certains ouvrages (fig. 12 *c. m.*).



FIG. 13. — Poil en aigrette d'un sépale de *Tilia platyphylla* Scop.
Gr. = 1 × 30)

Dans les sépales, le mucilage est fourni par des cellules du mésophylle : l'épiderme supérieur est comme celui de la bractée et des autres organes floraux garni de poils uni-cellulaires ou en aigrette (fig. 13), mais on n'y observe aucune trace d'essence.

Les pétales sont constitués par 3 ou 5 rangées de cellules pla-

cées entre deux assises épidermiques dépourvues de mucilage (fig. 14 A) mais très velues, l'épiderme supérieur en particulier.

Sur ce dernier et légèrement au-dessus de l'onglet du pétale, on observe un amas de poils capités (fig. 14 B) et dans lesquels

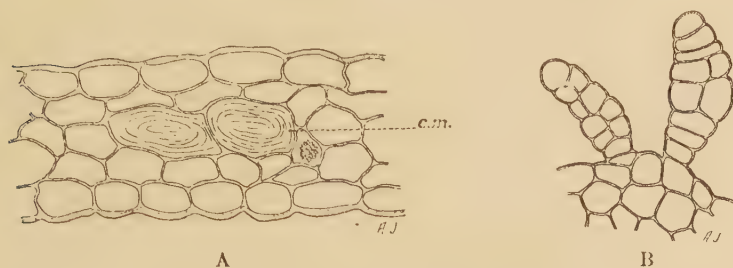


FIG. 14. — Coupe transversale dans un pétale de *Tilia platyphylla* Scop.
A, c. m. cellules à mucilage. B. poil en massue. Gr. = 1×300.

on reconnaît parfois de petits globules d'huile essentielle. C'est le seul point où j'ai pu effectuer la localisation de l'essence et aucun auteur ne paraît avoir étudié cette question.

Il existe dans ces fleurs une oxydase, qui intervient peut-être dans la formation de l'essence.

Valériane, *Valeriana officinalis* L. L'anatomie de cette racine permet une localisation très exacte de son essence.



FIG. 15. — Coupe transversale dans la racine de *Valeriana officinalis* L.
a. p. assise papilleuse, a. ep. assise épidermoïdale. Gr. = 1×300.

Sous une assise papilleuse (ou « épiderme » des auteurs fig. 15 a. p.) existe une rangée de cellules plus développées et à parois minces l'assise épidermoïdale (a. ep.). L'examen direct y

révèle la présence de gouttelettes d'huile essentielle caractérisée ensuite par les réactifs appropriés.

L'essence s'observe également dans l'assise endodermique (fig. 16 *end.*) aisément reconnaissable à son cadre subéreux continu et aux bandelettes d'épaississement de ses membranes.

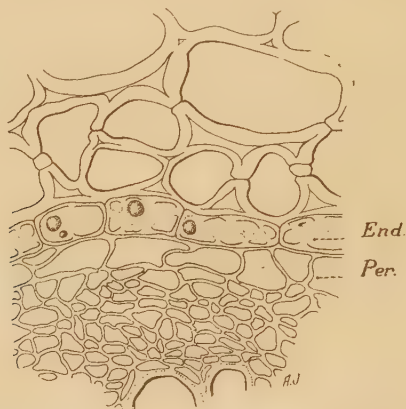


FIG. 16. — Coupe transversale dans la racine de *Valeriana officinalis* L.;
end. endoderme, *per.* péricycle. Gr. = 1×300.

Le parenchyme cortical compact dans la région périphérique épaissi et lacuneux dans sa zone profonde, ne présente pas trace d'essence et est uniquement gorgé d'amidon.

La localisation est la même dans la souche.

La présence d'une oxydase dans la racine de valériane a été signalée par P. CARLES (1900) : elle interviendrait manifestement, avec le manganèse qui l'accompagne, dans la formation de l'essence et de certains de ses constituants. Enfin il est reconnu depuis longtemps, que la racine fraîche n'a aucune odeur et que celle-ci n'apparaît qu'après la dessiccation : l'essence n'est donc pas préformée.



CONCLUSIONS

Ainsi que l'exprime le Codex : « tantôt les essences sont toutes formées dans les végétaux, tantôt elles prennent naissance au contact de l'eau et pendant l'opération. »

Nous nous appuyerons sur ces faits pour diviser les eaux distillées en deux groupes :

I. *Eaux distillées à principes préformés* : eaux distillées de cannelle, de fleur d'oranger, de menthe, de rose, de tilleul, de valériane.

II. *Eaux distillées à principes non préformés* : eau distillée de laurier-cerise.

CHAPITRE II

PRÉPARATION, CARACTÈRES, ALTÉRATIONS, CONSERVATION DES EAUX DISTILLÉES AROMATIQUES

I. Préparation

Nous étudierons ici le choix de l'eau et des substances à employer, les traitements préalables à leur faire subir, le choix des modes distillatoires, les proportions d'ingrédients et de distillat.

1° CHOIX DE L'EAU. — Les anciennes éditions de notre pharmacopée officielle ne prescrivaient que l'emploi de l'« eau » ou de l'« eau commune ». Le Codex de 1908 a évité ici la grave lacune signalée à propos de l'« eau distillée ordinaire », et il prescrit l'emploi d'une eau répondant aux caractères de l'eau potable. Toutes les raisons qui ont été invoquées p. 10 pour souhaiter une plus grande précision dans le choix de l'eau destinée à la préparation de l'eau distillée ordinaire, justifient les précautions prises par notre pharmacopée dans son édition de 1908 pour la préparation des hydrolats. Il n'y a donc pas lieu d'y revenir.

2° CHOIX DE LA SUBSTANCE. — Il faut tenir compte des organes à utiliser, de l'époque de leur récolte, de leur état frais ou sec.

a) *Organes à employer* : on utilisera nécessairement les parties de la plante qui sont les plus riches en principes odorants et volatils. C'est ainsi que l'on a employé : les *racines* et les *rhizomes* pour les Valérianées et les Amomacées (eau distillée de valériane), les *fruits* et les *écorces* pour les Ombellifères et les Laurinées (eau distillée de camelle), les *fleurs* pour les Aurantiacées, les Rosacées, les Tiliacées (eaux distillées de fleur d'oranger, de rose, de tilleul), les *sommités fleuries* pour les Labiées (eau distillée de menthe); dans certains cas, on n'utilisera que des organes particuliers, très riches en principes actifs spéciaux : des *graines* (eau

distillée d'amande amère), des *feuilles* (eau distillée de laurier-cerise).

b) *Epoque de la récolte* : ces organes devront être récoltés au moment même où ces principes sont en plus grande abondance et possèdent les meilleures qualités. Les *racines* seront cueillies quand la végétation aura cessé, les *fruits*, les *semences*, les *écorces*, après leur maturité complète, les *fleurs* et les *sommités* fleuries à leur complet épanouissement. Dans certains cas cependant, l'époque la plus favorable pour la récolte de certains organes ne peut être que difficilement fixée (*feuilles de laurier-cerise*), et il faudra tenir compte des études spéciales faites à ce sujet.

c) *Etat de la substance* : de longues discussions se sont élevées autrefois, entre les pharmacologistes, sur la préférence que l'on devait accorder aux *plantes sèches* ou aux *plantes fraîches*.

Ces dernières étaient accusées de laisser passer à la distillation un certain nombre de principes fixes, provoquant des altérations rapides dans les hydrolats ainsi obtenus, si bien que des pharmacopées étrangères n'avaient plus utilisé que des plantes sèches.

Pour maintenir l'emploi des plantes fraîches, DESCROISILLES (1806) proposait un appareil distillatoire spécial, où la vapeur, avant de se condenser, devait parcourir un long espace, l'imperfection des appareils employés étant seule responsable de la conservation défectueuse des eaux préparées avec des plantes fraîches. BUCHNER (1825) conseillait pour ces dernières une deuxième distillation au bain-marie. MARAIS (1861) repoussait le procédé de cet auteur comme non pratique et, interprétant comme l'avait fait DESCROISILLES, l'infériorité des eaux préparées avec des plantes fraîches, il concluait que les perfectionnements apportés aux alambics permettaient une préparation irréprochable de ces sortes d'hydrolats, ceux-ci ne s'altérant ni plus ni moins que ceux préparés avec des plantes sèches, leur limpidité et leur suavité étant d'autre part bien plus grandes. D'ailleurs, la dessiccation rend inévitable un appauvrissement de la plante par évaporation des huiles essentielles, ou par altération de ces dernières sous l'action de l'air et de la lumière. Il est bien certain enfin que leurs principes subissent aussi, sous l'influence des ferments, des modifications importantes du même ordre que celles signalées par EM. BOURQUELOT (1911).

L'emploi des drogues sèches s'impose parfois : il en est ainsi pour les drogues d'origine exotique (cannelle), pour celles dont les produits sont plus aromatiques et plus suaves après dessicca-

tion (tilleul, fenouil, mélilot, origan, sureau) ; dans certains cas enfin, les principes actifs ne seront formés qu'après dessiccation et une plus ou moins longue conservation (valériane).

En dehors de ces exceptions, les plantes fraîches devront être préférées aux plantes sèches.

Cependant le Codex de 1908 indique, probablement pour faciliter le renouvellement fréquent de l'eau distillée de menthe, qu'à défaut de sommités fraîches on peut employer un cinquième de leur poids de sommités sèches.

d) *Traitement préalable* : les drogues devront être convenablement *mondées* et *divisées*, tant pour les priver de toutes les matières étrangères, que pour leur permettre d'offrir une plus grande surface à l'action de l'eau. Les racines et les écorces seront concassées, les bois râpés, les feuilles sèches légèrement brisées, les feuilles fraîches hachées, les organes aromatiques frais, incisés. Mais ces manipulations ne devront être effectuées qu'avec les plus grands ménagements, pour perdre le moins possible des principes odorants et volatils.

Une *macération préalable* devra être pratiquée avec les matières sèches et compactes, pour imbibier les tissus, les ramollir et permettre un dégagement plus facile des principes volatils. Par suite, elle est à conseiller pour la cannelle, la valériane, la badiane, les bourgeons de sapin. Elle s'effectuera, comme l'indique le Codex, dans la cucurbitre même de l'alambic.

Cette macération demandera certaines précautions ; sa durée ne saurait être trop prolongée sans causer des pertes de principes volatils et, pour la même raison, elle devra être effectuée à une température assez basse. Enfin, dans certains cas, il faudra l'éviter.

Un traitement préalable des plantes fraîches à l'eau bouillante a été conseillé par DESMAREST (1833) et MALENFAUT (1873) pour éviter une oxydation des essences avant la distillation. Ce procédé était prescrit par le Codex de 1818 pour quelques eaux distillées.

3° DISTILLATION. — Les règles de la distillation ont été souvent décrites ; les traités classiques les exposent en détail et de nombreux travaux de pharmacologistes les ont autrefois précisées (J.-P.-J. GAY 1833, E. SOUBEIRAN 1834, etc.). Il suffit de les résumer rapidement.

La distillation s'effectue suivant deux modes différents :

ou bien la drogue est plongée dans l'eau bouillante de la cucurbitre (*distillation à feu nu*) ;

ou bien la drogue est simplement traversée par un courant de vapeur, sans être en contact avec l'eau elle-même (*distillation à la vapeur*).

a) *Distillation à feu nu* : on emploiera un alambic ordinaire. Les drogues sont disposées dans l'alambic avec la quantité d'eau nécessaire pour qu'elles soient suffisamment baignées de liquide, même à la fin de la distillation. On évite ainsi les altérations donnant naissance à des produits empyreumatiques dont la formation serait inévitable si la drogue venait en contact immédiat avec les parois de la cucurbite.

On a indiqué, pour éviter ces dangers, des dispositifs plus ou moins ingénieux. Ainsi les drogues peuvent être séparées du fond de la cucurbite par des baguettes d'osier, de la paille, un disque métallique grillagé ; on a également conseillé de les placer dans un sac de coutil ou dans un seau percé de trous, suspendus ensuite dans l'alambic, de façon telle qu'ils n'en touchent point les parois.

Le dispositif d'HENRY est certainement un des meilleurs ; il est constitué par un diaphragme métallique percillé, et sur lequel sont disposées les substances à traiter. Ce diaphragme est posé entre la cucurbite et le chapiteau, de telle sorte que les drogues ne sont soumises qu'à l'action de la vapeur. Mais les premières vapeurs se condensent en traversant les plantes encore froides, et la distillation ne peut réellement s'effectuer que lorsque toute leur masse est portée à 100°. Malgré cet inconvénient, le dispositif d'HENRY reste un des meilleurs pour la distillation à feu nu.

b) *Distillation à la vapeur* : l'appareil employé sera construit ou présentera des modifications suffisantes pour que les matières premières ne soient influencées que par la vapeur d'eau.

De nombreux appareils ont été spécialement construits à cet effet. Le plus connu est celui de DUPORTAL. Il est constitué par une chaudière produisant la vapeur qu'un tube entraîne au fond d'un vase intermédiaire, de forme ovoïde et dans lequel sont placées les drogues ; les vapeurs aromatiques sont ensuite conduites dans un réfrigérant où ces vapeurs se condensent. Pour éviter toute déperdition de chaleur, le tube adducteur de vapeur et le vase intermédiaire sont recouverts d'étoffes de laine. Cet appareil donne d'excellents résultats, mais son maniement est difficile, son prix élevé et son grand volume le rendent peu pratique.

J. P.-J. GAY (1833) préférerait adapter à la cucurbite et à une

hauteur déterminée une pièce cylindrique sur laquelle était ensuite posé le chapiteau. Cette pièce était pourvue d'une grille mobile, formée de deux pièces réunies par une charnière, et sur laquelle étaient disposées les plantes. Ce dispositif très simple donnait déjà des résultats avantageux. Il subit d'ailleurs quelques modifications (BONNAURES 1834).

E. SOUBEIRAN (1834) indique un dispositif susceptible lui aussi d'être adapté à un alambic ordinaire. Cet appareil a reçu depuis le nom d'*alambic de Soubeiran*. Il consiste en un bain-marie de cuivre, pourvu d'un tube latéral, coudé plusieurs fois, et dont l'ouverture supérieure peut être adaptée à la douille de la cucurbite. Ce tube s'ouvre à son autre extrémité dans le fond du bain-marie, où un diaphragme percé de trous est disposé pour recevoir les drogues. On plonge l'appareil dans l'eau de la cucurbite ; la vapeur s'échappe par la douille de cette dernière et, conduite par le tube du bain-marie, vient traverser toute la masse de plantes, en se chargeant de leurs principes volatils avant d'aller se condenser dans le réfrigérant. Le bain-marie et les drogues posées sur le diaphragme étant maintenues à une température voisine de 100°, la condensation de la vapeur sur les drogues mises en œuvre sera évitée, et la distillation sera aussi rapide qu'avec un alambic ordinaire.

Les avantages et les inconvénients de ces procédés ont été l'objet de multiples controverses : la distillation à feu nu était préférable pour certains pharmacologistes, pour d'autres la distillation à la vapeur devait seule être employée (E. SOUBEIRAN 1834, 1836).

MARAIS (1861 p. 364), dans une étude d'ensemble, concluait ainsi : « ...dans la grande majorité des cas, la distillation à la vapeur présente, sur le procédé à feu nu, les avantages suivants :

1° Les eaux distillées conservent une fraîcheur d'arôme que n'ont jamais les autres ;

2° Elles sont toujours exemptes de goût d'alambic ;

3° Leur limpidité est beaucoup plus grande, surtout pour l'eau de fleur d'oranger ;

...5° Elles sont de meilleure conservation... »

Mais il préférerait la distillation à feu nu pour les feuilles de laurier-cerise, pour les bois, les écorces et les racines, « dont les tissus serrés ne seraient pas suffisamment pénétrés par la vapeur ». Les roses elles-mêmes devaient être traitées par ce procédé.

E. SOUBEIRAN et J. REGNAULT (1885 I, p. 325). E. DUPUY et H. RIBAUT (1902 I, p. 545) ont maintenu les conclusions de MARAIS, sauf pour l'eau de rose, qui doit être préparée à la vapeur.

En résumé, on doit distiller à la vapeur les tissus délicats, frais ou secs, aromatiques, qu'une distillation ordinaire à feu nu altérerait inévitablement.

Quel que soit le mode de distillation employé, l'appareil devra être convenablement luté pour éviter toute déperdition de vapeur, soit à l'aide de bandes de papier, de calicot enduites avec de la colle de farine ou avec une bouillie de farine de lin, soit à l'aide de bandes plâtrées. Pour les petits appareils, la méthode de fermeture à la feuille d'étain et à la gutta-percha (CAMUS 1913, A. JUILLET 1913²) donne des résultats excellents.

La distillation devra être effectuée à une vitesse convenable. Conduite rapidement, l'action prolongée de la chaleur sur la drogue est évitée et on a moins à craindre une altération des essences ; mais les pertes d'huile volatile, les boursofflements et une surélévation de la température seront moins à craindre avec une distillation faite lentement. Il faudra donc opérer avec ménagement, plutôt avec rapidité en évitant toujours soigneusement un entraînement des fragments de drogue et du liquide de la cucurbit dans le serpent.

4° PROPORTIONS DE DROGUE ET DE DISTILLAT. — Pendant longtemps les pharmacologistes ont cherché à obtenir des eaux distillées aussi concentrées que possible. Ainsi s'expliquent ces modes primitifs de préparation, où les hydrolats étaient obtenus avec les sucs des végétaux (LEMERY 1763, CHARAS 1682). Les *cohobations* successives, pratiquées en redistillant plusieurs fois de suite les eaux distillées sur de nouvelles quantités de plantes, n'avaient pas d'autre but.

Ces procédés sont abandonnés depuis longtemps.

On a essayé, par contre, de diminuer le volume du distillat en augmentant les proportions de drogue, ce qui, semblait-il, permettait d'obtenir des eaux plus concentrées et de conservation réputée plus facile. Mais on ne saurait appliquer toujours ces principes.

En effet, dans les eaux distillées, les essences devront être entièrement solubilisées ; mais leur solubilité dans l'eau varie avec chacune d'elles : F. RANVEZ (1892) a montré à ce sujet que les quantités d'essences dissoutes dans un hydrolat n'étaient pas

toujours proportionnelles au poids des drogues mises en œuvre (cannelle, valériane, fleur d'oranger). Enfin l'hydrolat devra être d'une concentration appropriée à ses caractères organoleptiques, à ses propriétés thérapeutiques, aux usages que l'on veut en faire.

Il est donc impossible de donner une formule commune à la préparation de toutes les eaux distillées.

Le Codex de 1908 dit à ce sujet : « La proportion de matière première étant de 1, celle de l'eau distillée qu'on retire varie selon les cas et peut être de 1, 2 et 5. » Elle est, en effet, de 1 pour les eaux distillées de laurier-cerise, de menthe et de rose, de 2 pour l'eau distillée de fleur d'oranger, de 5 pour les eaux distillées de cannelle, de tilleul et de valériane.

Ces proportions ne sont pas adoptées cependant par toutes les pharmacopées étrangères, comme nous l'indiquerons plus loin (Etude spéciale des eaux distillées).

Malgré ces précautions, il arrivera, avec les plantes extrêmement riches en principes essentiels, que l'essence soit en excès : « On la recueille, si elle est en quantité notable, au moyen du récipient florentin ; si cette quantité n'est pas suffisante pour être recueillie, on agite fortement la totalité de l'eau distillée obtenue, afin de dissoudre le plus possible d'essence, et on filtre à travers un papier mouillé. » Cette prescription de notre Codex est répétée par toutes les pharmacopées étrangères.

L'élimination des essences en excès est importante, soit parce qu'elles possèdent une acreté notable, soit parce qu'elles sont vénéneuse (essence d'amande amère, de laurier cerise, benzaldéhyde cyanhydrique).

II. Eaux distillées alcoolisées et eaux artificielles

L'altérabilité des eaux distillées, les difficultés que peut rencontrer le praticien pour leur renouvellement, ont conduit les pharmacologistes à chercher ou des modes de préparation paraissant donner aux hydrolats une plus grande stabilité, ou des modes de préparation extemporanés, utilisant non plus la drogue elle-même, mais son huile essentielle : les *eaux distillées alcoolisées*, les *eaux artificielles*.

a) *Eaux distillées alcoolisées* : l'alcool est mélangé tantôt avec l'eau de la cucurbité, tantôt avec l'hydrolat déjà obtenu.

CHÉREAU avait indiqué comme proportions, pour l'obtention de

ces sortes d'hydrolats, 1 p. d'alcool à 90° pour 10 p. de produit. En France, les conseils de CHÉREAU et des partisans de ces modes de préparation ne furent jamais consacrés officiellement (excepté pour l'eau d'amande amère des Codex de 1818 et 1837).

Par contre, les pharmacopées étrangères ont largement appliqué ces formules. Tel est le cas pour les *eaux alcoolisées* et les *eaux rectifiées* (1) de la PHARMACOPÉE PORTUGAISE (1876) et les *eaux concentrées* (2) de la PHARMACOPÉE SUISSE (1907, p. 54).

Il semble, à priori, que l'alcool abaissant le point d'ébullition du mélange dût rendre plus difficile la distillation de l'essence. E. SOUBEIRAN a montré que, pour certaines drogues (cannelle), ces prévisions ne se réalisaient pas et que la quantité d'huile volatile contenue dans cet hydrolat était plus élevée quand on ajoutait de l'alcool dans la cucurbit. L'eau distillée de cannelle est d'ailleurs obtenue d'après ce procédé par certaines pharmacopées.

b) *Eaux artificielles* : l'essence est dissoute dans de l'eau distillée avec ou sans intermède et suivant différents procédés :

1° par simple agitation, l'essence est dissoute dans une quantité suffisante d'eau froide (3) ou chaude (4). Ce dernier procédé a été recommandé par W.-S. GLASS (1906).

2° par dissolution au moyen d'un intermède :

Intermède soluble : le sucre. On triture l'essence avec du sucre que l'on dissout ensuite dans l'eau.

l'alcool. On prépare une teinture d'essence qui est ensuite

(1) Les eaux rectifiées sont obtenues en soumettant à une deuxième distillation 2.000 p. d'hydrolat et 100 p. d'alcool à 90°, et ne recueillant que 100 p. de distillat.

(2) « Pour préparer les eaux distillées concentrées, humectez 50 p. de la drogue sèche divisée avec 15 p. d'alcool et distillez à la vapeur, après 24 heures, jusqu'à obtention de 200 p. ; soumettez le produit de cette première distillation à une nouvelle distillation, qui doit produire 50 p.

»Elles doivent être diluées au moment du besoin, dans la proportion de 1=10. »

(3) *Eau d'amande amère* (PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS 1905*, p. 51).

Essence d'amande amère 1 cm³

Eau distillée 999 cm³

Dissoudre par agitation l'essence dans l'eau distillée et filtrer sur papier mouillé.

(4) *Eau de menthe poivrée* (PHARMACOPÉE RUSSE 1902*, p. 53).

Essence de menthe poivrée 1

Eau distillée chaude 2000

mêlée à l'eau : le mélange est employé immédiatement (1) ou soumis à une distillation (2).

Intermède inerte : kaolin, pierre ponce, silix, talc (3), verre. L'essence est triturée avec l'un de ces intermèdes pour en assurer la division, puis la bouillie est agitée avec l'eau et filtrée. La PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS, dans sa précédente édition, utilisait le coton ou l'hydrocarbonate de magnésie ; cet intermède fut abandonné car il communiquait à l'eau une réaction alcaline présentant de graves inconvénients pour les solutés d'alcaloïdes (A. LAMBERT 1897, W. S. GLASS 1906). La magnésie offre les mêmes dangers.

MINER (1894) avait recommandé le phosphate tricalcique (20 grammes pour 2 gr. d'essence). IGEL (1887) conseillait la pâte à papier. On introduit dans une fiole des fragments de papier à filtrer, 30 gr. d'eau, xxx gouttes d'essence et on agite jusqu'à ce que le papier soit réduit en pâte. On verse peu à peu de l'eau en agitant à chaque addition, on filtre, la pâte de papier est ensuite lavée pour obtenir un litre de liquide. Ce procédé est également recommandé par A. LAMBERT (1897). Enfin il est indiqué par la PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS (p. 49).

Quelle est la valeur de ces modes de préparation ?

DESCHAMPS (d'Avallon) disait à ce sujet : « Ce procédé ne peut pas être approuvé en principe, parce que ces eaux n'ont qu'un certain rapport avec les eaux distillées ; nous dirons cependant qu'en faisant usage de très bonne huile volatile, on obtient des

(1) *Eau de fleur d'oranger* (PHARMACOPÉE BELGE 1906*, p. 40).

Esprit de fleur d'oranger	10
Eau	990

L'esprit de fleur d'oranger est obtenu avec 10 p. d'essence dissoutes dans 990 p. d'alcool à 80°.

(2) *Eau de menthe poivrée* (PHARMACOPÉE ANGLAISE* 1898, p. 43).

Essence de menthe poivrée.....	10 cm ³
Eau	15 litres

On recueille les 2 tiers du volume primitif.

(3) *Eau d'anis* (PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS 1905*, p. 52).

Essence d'anis	2 cm ³
Talc purifié	15 gm.
Eau distillée	q. s. p. 1000 cm ³

Triturer l'essence d'anis avec le talc purifié, ajouter l'eau distillée graduellement en continuant l'agitation, et filtrer sur un filtre mouillé jusqu'à limpidité parfaite de l'eau d'anis.

Ce mode opératoire est appliqué à la préparation des eaux de cannelle, de fenouil, de menthe poivrée et de menthe verte.

eaux bien plus agréables que les eaux distillées. » (E. DUPUY et H. RIBAUT, I, p. 546, 1902).

Comme le dit P. GUIGUES (1901), « la préparation artificielle des eaux distillées par solution des essences dans l'eau distillée ordinaire, d'abord regardée comme une falsification, puis employée à peu près par tous les pharmaciens sans laboratoire (et combien sont-ils !), est devenue légale dans certains pays » (voy. tableau I). A. LAMBERT, au nom de la Société de Pharmacie de Lyon, avait d'ailleurs émis le vœu que la préparation artificielle des eaux de fleur d'oranger, de rose, de cannelle, de mélisse et de menthe poivrée soit admise au formulaire légal (1897).

Mais, comme l'avait souhaité JULLIARD (1897), la Commission de rédaction du Codex de 1908 a fait justice de ces propositions et a maintenu les anciens modes de préparation des hydrolats.

Les avantages pratiques de ces eaux artificielles sont loin d'être certains. Pour ne pas risquer de modifier considérablement les propriétés des hydrolats, la pureté des essences employées devra être soigneusement contrôlée (essence de rose), leur origine exactement déterminée (essence de menthe). Et même en tenant compte de toutes ces précautions, l'emploi de ces préparations fantaisistes ne sera pas toujours sans danger. (X. FRUCTUS 1898, RUTHERFORD HILL 1906.)

Ces formules s'appuient, d'autre part, sur un principe erroné. Les eaux distillées médicamenteuses ne peuvent pas être considérées comme de simples solutions aqueuses d'essences ; ces dernières sont le plus souvent, dans les eaux distillées, à l'état de combinaisons, et nos hydrolats officinaux ont une odeur et une suavité tout autres de celles des eaux obtenues artificiellement.

Il n'est pas certain, enfin, que la distillation n'entraîne que de l'essence : les réactions caractérisant l'eau de fleur d'oranger officinale montrent que sa constitution diffère de l'eau artificielle (ADER 1830, E. SOUBEIRAN 1831, MÉRO 1841, STAN-MARTIN 1873, VIRON 1891¹).

FROMM (1897) s'est refusé à homologuer l'eau d'amande amère artificielle et celle obtenue par distillation, cette dernière entraînant « un corps de nature amidée sur la constitution duquel on n'est pas fixé ».

En résumé, ces eaux artificielles « ne sont pas plus des eaux distillées qu'un mélange d'eau et d'acide acétique ne constitue du vinaigre » (BOURGOIN). On ne saurait oublier enfin que « le médicament galénique est complexe, que chacune des substances y exis-

tant doit être envisagée, et qu'on ne saurait remplacer, sans une étude approfondie, une préparation de la pharmacie galénique par ce qu'on a appelé le principe actif » (E. COLLARD 1913, p. 9).

III. Caractères généraux. Essais

a. CARACTÈRES PHYSIQUES. — Les eaux distillées sont en général incolores, limpides, parfois opalescentes (eau de cannelle). Leur odeur aromatique est celle de la substance qui a servi à les préparer, bien qu'il n'y ait pas cependant une identité absolue entre leur parfum et celui de la plante ou des organes mis en œuvre.

Au moment de leur préparation, les eaux distillées ne présentent pas tout leur arôme : celui-ci est alors masqué par une odeur d'empyreume qui ne disparaît qu'après quelques semaines de conservation. Cette amélioration des eaux distillées peut d'ailleurs s'obtenir beaucoup plus rapidement en maintenant les eaux dans un bain de glace pendant quelques heures.

La *densité* des eaux distillées est très voisine de celle de l'eau distillée ordinaire : leur *point de congélation* est par contre assez différent (DUBUC 1799, DEYEUX 1799, BEZU 1810). GOUTAL (1905), en étudiant leurs points cryoscopiques, a constaté que ceux des eaux distillées aromatiques et inodores différaient peu les uns des autres : $-0,02$ (laitue), $-0,09$ (pariétaire), $-0,025$ (fenouil), $-0,05$ (cannelle). Le point cryoscopique d'une eau est nettement influencé par son mode de distillation : serpolet, $-0,025$ (vapeur), $-0,04$ (feu nu) ; origan, $-0,035$ (vapeur), $-0,045$ (feu nu). Il s'abaisse quand on ajoute de l'alcool avant la distillation, mais n'est pas modifié par la cohobation, ce qui paraît confirmer l'inutilité de cette opération. Les eaux aromatiques obtenues artificiellement par solution des essences dans l'eau se congèlent à des températures plus basses.

b. CARACTÈRES CHIMIQUES. — Les *réactions* des eaux distillées à l'égard du tournesol varient avec leur origine. Cependant, une réaction acide est en général plus fréquente, et l'alcalinité exprime d'ordinaire qu'une eau est altérée ou contient un alcali libre (magnésie ou sels alcalins pour les eaux obtenues artificiellement).

Des caractères chimiques plus particuliers résultent de la nature même de leur principe actif : acide cyanhydrique, aldéhydes, essences en général.

Aucun de ces caractères, en dehors du dosage de l'acide cya-

nhydrique de l'eau de laurier-cerise, ne figure à notre formulaire officiel. Certaines de ces réactions n'en sont pas moins intéressantes cependant et il me paraît utile de résumer quelques-unes d'entre elles.

Action de l'iode. — Quelques eaux distillées ont la propriété de donner avec l'iode des combinaisons incolores, mais cette fixation de l'iode s'effectue avec plus ou moins d'énergie suivant l'hydrolat considéré.

LEPAGE, s'appuyant sur ces caractères, a proposé un réactif iodé préparé avec : iode 1 gr., iodure de potassium 2 gr., eau 97 gr. On verse goutte à goutte une certaine quantité de ce réactif dans 50 cm³ de l'eau à essayer jusqu'à coloration jaune persistante.

Les eaux de menthe, hysope, cannelle, valériane exigent 4-6 gouttes, l'eau de rose 14, l'eau de fleur d'oranger 15, l'eau de mélisse 16, l'eau d'absinthe 24.

GOUTAL (1905) a montré que cette réaction n'avait que très peu de valeur, les quantités d'eau iodée indiquées par LEPAGE comme caractéristiques de telle eau distillée étant des plus variables. Les mêmes critiques s'adressent au procédé analogue indiqué par DUREGAZZI (1860).

La réduction des sels d'or, d'argent a été également préconisée, mais ces procédés sont encore moins précis que celui de LEPAGE.

VIROX (1891¹) caractérise les eaux distillées à l'aide d'un réactif donnant des résultats assez constants. Ce réactif est obtenu avec :

Carbazol purifié (diphenylenimide).....	0,15 gr.
Acide sulfurique pur sans composés nitrés..	100 cm ³
ou Acide acétique cristallisable.....	400 cm ³

Il porte le nom de *réactif sulfo- ou acéto-carbazotique de Viron*.

On verse dans un tube 3 cm³ de réactif *sulfo-carbazotique* et on ajoute lentement, goutte à goutte, l'eau distillée à examiner. On obtient ainsi des colorations et des précipités colorés variant avec l'origine de l'eau.

Le réactif *acéto-carbazotique* est employé à la dose de 2 cm³ pour 2 cm³ d'hydrolat et 2 cm³ d'acide chlorhydrique. Les réactions n'apparaissent qu'après avoir doucement chauffé le mélange jusqu'à ébullition : elles sont les mêmes que celles obtenues avec la solution précédente.

c. ESSAIS. — *Résidu fixe* : Théoriquement, il devait être nul. C'est ainsi que l'entend notre formulaire officiel bien qu'il n'indique

cet essai qu'e pour l'eau de fleur d'oranger. Certaines pharmacopées étrangères le prescrivent, avec raison, pour toutes les eaux aromatiques qu'elles indiquent. Mais il serait à souhaiter, et pour les motifs invoqués précédemment pour l'eau distillée ordinaire, que notre Codex adoptât une tolérance pour la teneur en résidu fixe d'une eau aromatique.

Néanmoins ce résidu fixe ne devra pas renfermer de sels de métaux lourds en quantités appréciables. Ils seront recherchés par l'hydrogène sulfuré ou par le sulfure d'ammonium. La PHARMACIE CENTRALE DE FRANCE et la MAISON POULENC (1911) ont demandé que cet essai soit précisé : 20 cm³ d'eau distillée et 1 goutte de sulfure d'ammonium ne doivent pas produire de coloration.

Recherche des eaux distillées artificielles. — De nombreux procédés permettent d'effectuer cette recherche. Tous n'ont pas cependant une égale valeur. (L'eau de laurier-cerise sera étudiée spécialement à ce sujet).

La présence de l'alcool dans une eau distillée, une forte alcalinité peuvent déjà laisser soupçonner une fraude (eaux artificielles ou alcoolisées).

Les eaux artificielles ou défectueuses donneront avec les réactifs de VIRON des colorations verdâtres. Préparées par solution d'essences et avec le sucre comme intermède, elles présenteront avec ces réactifs une coloration rouge intense, puis un précipité rouge lilas passant ensuite au violet.

LES PHARMACOPÉES CHILIENNE (1905, p. 36), ITALIENNE (1909, p. 23), SUISSE (1907, p. 53) indiquent un procédé d'une grande simplicité pour effectuer cette recherche : il s'appuie sur ce fait que les huiles d'olive ou d'amande, agitées avec une eau distillée aromatique, ne lui enlèvent pas tout son parfum, contrairement à ce qui a lieu avec une eau artificielle. LA PHARMACOPÉE ITALIENNE conseille de procéder de la façon suivante :

« 10 cm³ d'eau distillée sont agités avec 3 cm³ d'huile d'olive ou d'amande ; après séparation de l'huile et filtration sur papier mouillé, l'extract aqueux doit conserver encore l'odeur de l'essence. »

La falsification des eaux distillées officinales par substitution d'eaux aromatiques artificielles étant des plus fréquentes, il serait à souhaiter que notre Codex, dans sa prochaine édition, prescrive un essai de ce genre.

d. DOSAGE DES ESSENCES.— De nombreux procédés ont été indiqués pour doser les essences dissoutes dans les eaux distillées. Il suffit de signaler les plus importantes,

F. RANWEZ (1892) indique un dosage pondéral.

On dissout, dans 200 cm³ d'hydrolat, 60 gr. de chlorure de sodium et on agite à plusieurs reprises dans une ampoule avec 40 cm³ d'éther.

Après décantation, la même opération est répétée avec 40 et 20 cm³ d'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies, desséchées sur du chlorure de calcium et versées dans un matras exactement taré et contenant 5 gr. d'huile d'olive. On distille lentement l'éther et on porte à l'étuve à 35 ou 40°. Quant toute odeur d'éther a disparu et que seule subsiste celle de l'essence, on insuffle de l'air dans le ballon, on le pèse et on répète les insufflations d'air et les dessications rapides jusqu'à poids constant. On obtient alors aisément le poids de l'essence pour 200 cm³ d'eau distillée.

VON H. BECKURTZ et G. FRERICHS ont légèrement modifié ce procédé (1897).

GOUTAL lui a reproché les difficultés qu'offrait la détermination exacte du poids constant.

H. WENDER et G. GREGOR (1900) ont proposé un procédé de dosage ayant comme principe l'augmentation de volume que présente un volume déterminé d'éther de pétrole quand on l'agite avec une solution aqueuse d'essence.

IV. Altérations

« Les eaux distillées s'altèrent facilement. Il faut les conserver dans un lieu frais, à l'abri de la lumière, dans des vases en verre complètement remplis et bouchés à l'émeri.

« Elles doivent être renouvelées au moins tous les ans. » (CODEX, 1908, p. 201)

Les eaux distillées sont, en effet, des formes médicamenteuses éminemment altérables et leur conservation a, de tout temps, préoccupé les pharmacologistes. Mais les résultats qu'ils ont obtenus n'ont pas répondu à leurs efforts et le problème de la conservation pratique des eaux distillées est loin d'être résolu. Seules les origines de ces altérations sont assez bien connues aujourd'hui, et il est permis de les subdiviser en *altérations d'origine organique* et *altérations d'origine physico-chimique*, mais présentant cependant des rapports très étroits entre elles et des influences réciproques.

a. ALTÉRATIONS D'ORIGINE ORGANIQUE. — Ces altérations sont dues à un envahissement de l'hydrolat par des microorganismes, algues,

bactéries, champignons, provoquant dans les eaux distillées où ils pullulent des modifications profondes, soit par la décomposition de certains principes, soit par l'introduction, dans l'hydrolat, de substances sécrétées par ces êtres eux-mêmes. Les eaux ainsi altérées sont en général caractérisées par l'apparition de filaments ou de flacons gélatineux en suspension dans le liquide ou par des dépôts plus ou moins adhérents aux parois ou au fond des récipients, quelquefois enfin par une coloration de toute la masse de l'hydrolat.

On crut pendant assez longtemps à une transformation des huiles essentielles en mucilage ; cette assertion semblait d'autant plus justifiée qu'au commencement du siècle dernier, BAIHOFF, DEYEUX constataient la formation de dépôts muqueux dans des hydrolats obtenus artificiellement par dissolution d'essence dans de l'eau distillée.

SOUBEIRAN reconnut un des premiers la structure organisée de ce prétendu mucilage que BIASOLETTO (1832) classait peu après parmi les algues du genre *Hygrocrocis*, L. MARCHAND (1878) et d'autres observateurs montrèrent que ces *Hygrocrocis* étaient des champignons dont les formés anormales étaient la conséquence des conditions spéciales d'existence qu'ils rencontrent dans les hydrolats. L'étude de ces microorganismes fut ensuite l'objet de recherches faites par TULASNE, DE BARY, THURET, BORNET, VAN TIEGHEM. Mais les champignons n'étaient pas les seuls êtres vivant dans les eaux distillées et, en 1896, BARNOUVIN, reprenant la question, les répartissait par ordre d'importance parmi les champignons, les bactéries et les algues.

Champignons. — Le genre *Hygrocrocis*, dans lequel avaient été placés les champignons observés dans les hydrolats, perdit son nom générique quand on eut reconnu qu'il était, en réalité, constitué par des genres très différents de champignons.

Le plus abondant et le plus fréquent est *Penicillium glaucum* Link. (L. PLANCHON 1898, BAUVERIE 1899) à tel point que GUÉGEN (1899 et 1900) en arrivait à penser que « le *Penicillium glaucum* associé à un *Hormodendron* semble se développer dans les solutions à l'exclusion presque complète des moisissures voisines ». En réalité cette flore est beaucoup plus variée. Les *Aspergillus* et *Sterigmatocystis* sont fréquents et le groupe des Dématiacés est l'un des plus largement représentés (*Cladosporium*, *Dematium*, *Aiterparia*) ; il faut y ajouter des *Céphalosperium*, des *Fusarium*, des *Mucor*, etc. L. PLANCHON (1900) insistait à ce sujet sur la fréquence des formes levures parmi certains de ces cryptogames.

Mais ce qui est particulièrement intéressant, à notre point de vue, dans le travail de cet auteur, c'est le fait d'avoir compris, parmi les milieux de culture qu'il utilisait, quelques eaux distillées médicamenteuses (eaux distillées de cannelle, menthe, mélisse, orange, rose, tilleul) (1) et d'avoir caractérisé dans des hydrolats officinaux certaines des espèces qu'il signale.

C'est ainsi qu'il a rencontré dans une eau de tilleul un *Alternaria* (*A. polymorpha*) qui ensuite facilement cultivé dans les eaux précitées (à l'exception de l'eau de cannelle). Sur ces mêmes milieux l'auteur a obtenu des cultures très vigoureuses avec *Alternaria varians*, *Cladosporium herbarum* Link., *Dematium pullulans* de Bary, *Sterigmatocytis nidulans* et *nigra* V. Tiegh., *Trichoderma viride* Pers., *Cephalothecium roseum* Corda, *Acrostalagmus cinnabarinus* Corda, un *Oospora* et un *Mucor*. Ce sont autant d'espèces qui sont susceptibles de vivre normalement dans les eaux distillées, la plupart de ces cryptogames étant fréquents dans le milieu extérieur.

Cependant il paraît difficile de concevoir que de telles végétations cryptogamiques puissent évoluer dans les hydrolats et ne soient pas anéanties par les propriétés antiseptiques des essences (II. MARTINDALLE 1910).

MÉNIGAUT (1834) admettait une altération ou une disparition préalables des essences, si bien que pour lui les végétations dans les eaux distillées étaient la preuve d'une altération antérieure. D'ailleurs E. SOUBEIRAN et J. REGNAULT (1885, I, p. 327) faisaient observer que les eaux distillées inodores étaient beaucoup plus altérables que les eaux aromatiques.

Mais, à ce sujet, L. PLANCHON dit dans les conclusions de son travail, à l'article «Eaux distillées» (p. 229) et après avoir rappelé la fréquence de ces végétations cryptogamiques dans les hydrolats : « Les propriétés antiseptiques que l'on attribue aux essences se font donc faiblement sentir à cette dose. Il faut mettre à part l'eau de laurier-cerise, que je n'ai pas employée, et l'eau de cannelle : chez celle-ci, aucun champignon ne s'est maintenu vivant : quelques-uns (*Cladosporium*, *Dematium*, un *Alternaria*, *Sterigmatocytis nidulans*, *Trichoderma viride*) y ont un peu poussé, puis ont rapidement péri. Les autres sont morts immédiatement. C'est un résultat à retenir au point de vue de l'antisepsie. Du reste l'eau de cannelle n'est presque jamais envahie dans les pharmacies. La

(1) Il est à regretter cependant que l'eau distillée de laurier-cerise n'ait pas été utilisée.

cannelle mise à part, les eaux distillées ont toutes présenté une certaine analogie d'aspect. »

Ainsi le rôle antiseptique des essences est presque toujours sans importance, les essences étant contenues en trop faibles proportions dans les hydrolats pour que leur action antiseptique soit efficace. Elles ne peuvent que provoquer chez les champignons qui y végètent l'apparition de caractères spéciaux, et il ajoute à ce sujet : « En général, mycelium assez régulier, pâle ; les Dématiées elles-mêmes sont souvent d'apparence blanchâtre, toujours un peu plus foncée que les autres cependant. L'eau de rose, de menthe, colore peu. Dans le tilleul, la cutinisation est souvent plus forte. En général, le *Cladosporium* est ici plus résistant et plus développé que le *Dematium*. Dans l'eau de tilleul, par exemple, il est le seul qui soit cutinisé un peu fortement. Dans l'eau de menthe, la chose est plus nette encore... la formation des spores est modifiée par cet ordre de milieux. »

Bactéries. — Les bactéries observées sont du genre *Leptothrix*, *Micrococcus*, *Bacillus* avec de nombreuses formes chromogènes, *B. aurantii*, *B. cyaneus* de Schröder, *B. fluorescens liquefaciens* (L. VIRON 1891², BARNOUVIN 1896). Elles sont susceptibles de colorer les hydrolats et L. VIRON (1892) montre quel rôle pouvaient jouer ces Schizophytes dans la coloration de l'eau de fleur d'orange et certaines des réactions de cette eau.

Algues. — Les algues sont relativement plus rares et BARNOUVIN (p. 54) cite parmi celles qu'il a pu observer divers *Protococcus* (*P. pluvialis*), des *Pleurococcus*, des *Coccochloris*, des *Microhalva* (*Palmella* Bréb. et Lenorm.), des *Glæocapsa*.

D'après cet auteur, la réaction d'une eau distillée exercerait une influence très nette sur la prédominance de tel ou tel de ces microorganismes. Au moment où l'hydrolat est recueilli, sa réaction acide permet un développement des champignons et entrave celui des bactéries. Si cette acidité est trop faible, les bactéries pourront vivre dans l'hydrolat, et d'autant mieux si la réaction de ce dernier tend à devenir alcaline, ce qui d'ailleurs se produit avec l'influence du temps. Par suite, « la présence des bactéries dans un hydrolat normalement acide indique une altération avancée ; l'existence des bactéries dans une eau distillée naturellement neutre ou alcaline n'est un signe d'ancienneté qu'autant que ces bactéries sont très abondantes, et, pourrais-je ajouter, qu'elles sont privées de vie ». Enfin, la présence des algues vertes serait surtout liée à la lumière.

Ces observations sur la présence et le développement des champignons et des bactéries sont, en général, parfaitement justifiées. L'acidité plus ou moins grande d'une eau ne peut pas s'opposer au développement des microorganismes et l'eau de laurier-cerise est, malgré son acidité élevée, un milieu de culture très favorable à leur développement, ainsi que le dit MALMÉJAC (1900) et comme je l'ai observé moi-même à maintes reprises. D'ailleurs, les résultats obtenus, en conservant stérile cet hydrolat, confirment pleinement le rôle des microorganismes dans les altérations qu'il présente si souvent.

b. ALTÉRATIONS D'ORIGINE PHYSICO-CHIMIQUE. — La chaleur, la lumière et l'air sont trois causes importantes dans l'altération des médicaments en général et des hydrolats en particulier. Ces agents physiques provoqueront des pertes de principes actifs par volatilisation ou par oxydation des essences, et ce sont là des faits toujours graves.

Les altérations par évaporation du principe actif prendront une importance d'autant plus grande que le principe actif sera plus volatil et possédera une action thérapeutique plus énergique. Aussi l'eau de laurier-cerise est-elle, de toutes les eaux distillées, celle qui présente au plus haut titre ce type d'altération.

La chaleur et la lumière favoriseront l'action oxydante de l'air sur les essences. Or, ces dernières étant, par leurs propriétés et leur constitution, plus ou moins oxydables, on peut en conclure que toutes les eaux distillées aromatiques seront susceptibles d'altérations de ce genre. L'aldéhyde benzoïque de l'eau de laurier-cerise se transforme, en effet, en acide benzoïque. L'acide cinnamique est constant dans l'eau de cannelle et augmente avec la durée de la conservation. L'eau de fleur d'oranger est plus sensible encore à ce type d'altération, qui se traduit ici par la présence d'acide acétique en quantité suffisante pour permettre à cet hydrolat d'attaquer certains métaux.

V. Procédés de conservation

Il a été indiqué précédemment les raisons qui avaient conduit MARAIS (1861) à préférer, suivant le cas, l'emploi de plantes fraîches ou de plantes sèches, la distillation à la vapeur ou la distillation à feu nu, « la perfection et l'appropriation du procédé distillatoire, soit à la vapeur, soit à feu nu, selon la nature des substan-

ces à distiller étant deux conditions indispensables » pour la conservation des eaux distillées. Mais ces prescriptions sont insuffisantes et les hydrolats, même préparés avec le plus grand soin, s'altèrent avec assez de rapidité. Aussi, le Codex indique-t-il certaines précautions élémentaires : conservation en *flacons bien remplis et bien bouchés, mis en lieu frais, à l'abri de la lumière*. Des indications analogues sont données par les pharmacopées étrangères. Quelques-unes, cependant, sont plus précises et signalent la dimension des flacons utilisés, qui doivent être *petits et opaques* (PHARMACOPÉES PORTUGAISE 1876, CHILIENNE 1905, SUISSE 1907).

Cette dimension des récipients employés est très importante. En effet, pour les hydrolats contenus dans des flacons de 120 à 150 cm³, bien pleins et bien bouchés, les chances d'altération seront plus rares par le double fait d'absence d'air et de débouchage moins fréquent, et aussi par une dispensation plus rapide. L'importance de ces préceptes a été constatée depuis longtemps. MÉNIGAUT (1834), et avec lui GUBOURT, VIREY, HENRY, ont fait remarquer la nécessité qu'il y avait à placer les hydrolats dans des vases proportionnés à leur consommation, et des observations plus récentes ont montré combien ces anciennes prescriptions étaient justifiées (A. ASTRUC 1911, A. JUILLET 1913²).

Quelques pharmacologistes ont fait valoir les avantages que présenterait l'emploi d'*agents conservateurs*. Je ne citerai que quelques-uns d'entre eux.

Sucre. — La transformation des eaux distillées en *sirops* permettrait de leur donner une forme plus stable : CHEVALIER (1833) la conseillait pour les eaux inodores. Avant les remarques de cet auteur, le Codex de 1818 avait adopté cette forme médicamenteuse pour certains hydrolats aromatiques et les éditions de 1834, 1866, 1884 ont maintenu cette pratique pour quelques-uns d'entre eux.

Le Codex de 1908 n'a maintenu, et avec raison, que le sirop de fleur d'oranger. Cette forme réduit considérablement, en effet, l'emploi des hydrolats ; de plus, elle est inapplicable à certains d'entre eux, utilisés surtout pour l'usage externe (eau de rose), ou comme excipient inerte (eau de tilleul), ou pourvu de principes très volatils, très énergiques aussi, et dont le titrage exact est toujours indispensable (eau de laurier-cerise).

Alcool. — L'alcool est versé tantôt avant la distillation dans l'eau de la cucurbite, tantôt dans le distillat lui-même, soit en les mêlant soigneusement, soit en versant l'alcool avec précaution

dans les flacons pour le maintenir à la surface du distillat (THOMAS, 1840).

Alcalins. — NICKELÈS (E. DUPUY et H. RIBAULT I, p. 554, 1902) pensait que le développement des microorganismes résultait de l'acidité due à l'action oxydante de l'air sur les essences et, à son avis, tout corps alcalin mis en dissolution dans l'hydrolat était susceptible d'éviter ces altérations. Aussi conseillait-il d'assurer avec une base quelconque l'alcalinité des eaux distillées aromatiques.

Acide sulfurique. — Il a été conseillé par DESCHAMPS (1847) pour l'eau de laurier-cerise (0,12 à 0,10 gramme par 1000 cm³), par LEPAGE (1849) (2 gouttes par 500 cm³) : cette eau était, dans ces conditions, très facilement conservée.

D'autres auteurs ont essayé de *corriger les eaux distillées déjà altérées* et ils ont proposé différents moyens pour rendre à ces préparations leur aspect primitif.

Filtration simple. — C'est le procédé le plus courant : il pourra s'effectuer sur papier ou sur coton.

Mais il ne sera pas toujours suffisant avec les eaux fortement altérées, en particulier avec les eaux de fleur d'oranger « filantes ». Il a été indiqué dans ce cas divers intermèdes, les uns inertes et insolubles, les autres solubles.

Filtration avec intermèdes. — PERRER a conseillé l'alun à la dose de 1 p. 1000. CARLES (1884) indique le sous-nitrate de bismuth (2 à 3 grammes ou plus par litre) ; on agite l'eau filante avec ce sel bien trituré au préalable, on filtre aussitôt ou on abandonne au repos, laissant au fond du bocal l'excès de sous-nitrate qui s'opposera à une nouvelle contamination de l'hydrolat, une faible partie de ce sel passant certainement en solution. Les sels de plomb, de cuivre, d'argent, le chlorure de sodium ont sur les eaux filantes une action éclaircissante plus énergique encore, mais ils sont difficiles à éliminer et pour cette raison le sous-nitrate de bismuth doit leur être préféré.

GAY a proposé le talc.

Pour MANSEAU (1901), un traitement avec un *sable* purifié par des lavages à l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique, puis aseptisé par un séjour à l'étuve portée au rouge vif, donne de très bons résultats. On mélange 1 p. de ce sable et 10 p. d'eau, on agite par inter-

valles pendant 10 à 15 minutes et on filtre. L'eau s'écoule parfaitement limpide.

Le *noir animal* permettrait de dépouiller de ses impuretés l'eau distillée de laurier-cerise et on éviterait ainsi certaines de ses incompatibilités (LATTERSCHEID 1910) ; ce traitement avait été également indiqué par CHEVALIER (E. SOUBEIRAN et J. REGNAULT, I, p. 327-328, 1885) pour enlever aux hydrolats les traces de sels métalliques qu'ils renferment parfois.

Enfin, E. DUPUY et H. RIBAÛT (p. 557) conseillent de soumettre les eaux distillées altérées à une *nouvelle distillation*, tout en reconnaissant que cette opération fera perdre à l'hydrolat une partie de son parfum.

A notre avis, tous ces procédés sont critiquables.

Il est douteux que la faible quantité d'alcool introduite dans les hydrolats puisse les mettre à l'abri de toute altération. WARRINGTON (1845) attribuait l'acidité de certaines eaux aux faibles quantités d'alcool que l'on ajoutait aux excipients avant la distillation. Il est certain, d'autre part, que la fermentation acétique sera inévitable avec des flacons insuffisamment remplis ou mal bouchés. Dès lors, l'alcool devient dangereux comme facteur d'une altération nouvelle.

Le grave inconvénient de presque tous ces procédés est de dissoudre dans une eau distillée des substances étrangères, soit comme agents conservateurs, soit comme intermédiaires à la filtration (alcalins, acide sulfurique, alun, sous-nitrate de bismuth). Sans doute, ces corps sont employés à des doses infimes, mais suffisantes pour priver l'hydrolat de quelques-unes de ses propriétés et empêcher son emploi pour la préparation de certaines formes pharmaceutiques. D'autre part, ces eaux ne répondront plus à la définition qu'en donne le Codex et aux caractères que leur assigne ce texte officiel : « *elles ne doivent pas renfermer de sels calcaires ou métalliques, ni d'acides inorganiques.* » (CODEX 1908, p. 204).

Les intermédiaires inertes (sable, talc) ne priveront les eaux altérées que des végétations en suspension dans leur masse, mais ces eaux conserveront les complexes que ces microorganismes y auront abandonnés.

Enfin, certains de ces excipients prétendus inertes auront en réalité une action énergique sur la constitution de l'hydrolat et A. ASTRUC (1911) a montré combien le noir animal présentait de dangers dans son emploi avec l'eau de laurier-cerise, puisqu'il est

susceptible d'absorber, dans certaines conditions, jusqu'à 77,56 p. 100 de l'acide cyanhydrique total.

Quant à la distillation des hydrolats altérés, elle n'est guère pratique, ni rémunératrice. Elle entraînera une perte importante du produit et, fait plus grave, cette opération favorisera certaines altérations (oxydation des essences).

Mieux vaut rejeter les eaux distillées altérées que de tenter leur amélioration, car malgré la perfection du procédé préconisé, elles resteront toujours impropres à tout usage médical vraiment consciencieux.

Ces considérations nous obligent donc à chercher ailleurs une solution au problème de la conservation des hydrolats. Les procédés officinaux de préparation et de conservation ne permettant pas de satisfaire aux exigences de la pratique pharmaceutique, et les agents susceptibles d'assurer cette conservation étant inefficaces ou condamnables, il s'ensuit que les procédés de conservation ne peuvent être établis que sur des bases toutes différentes.

Déjà VIRON (1891²) avait fait observer la nécessité d'assurer l'asepsie des eaux distillées officinales, soit par stérilisation de l'alambic par un courant de vapeur d'eau, soit en les soumettant, après leur préparation, à la méthode d'Appert ou à la tyndalisation. CROUZEL voyait comme cause initiale d'altération des hydrolats l'emploi de flacons souillés de germes, et selon lui ne devaient être utilisés que des récipients lavés à l'eau distillée bouillie, dans lesquels les hydrolats ne seraient versés qu'après une filtration préalable sur papier ou coton de verre stériles. BARNOUVIN (1896) conseillait, comme méthode de choix, la stérilisation au bain-marie en flacons bien bouchés.

Il n'est guère possible d'appliquer de tels procédés de stérilisation aux eaux distillées et à celle de laurier-cerise en particulier, sans s'exposer à en modifier la constitution, et la filtration indiquée par CROUZEL et par VIRON est insuffisante pour leur assurer une stérilité absolue. M'inspirant de l'idée qui avait guidé ces auteurs, j'ai essayé de voir si la stérilité d'une eau ne pouvait être assurée au cours de sa préparation ou réalisée par la suite d'une façon pratique et suffisante, et si les eaux ainsi préparées n'offraient pas les garanties sérieuses de stabilité et de conservation que la stérilité semblait devoir leur conférer (JUILLET 1913²).

Mes essais ont été limités aux eaux distillées de fleur d'oranger, de laurier-cerise, de tilleul et de rose, que j'ai préparées en sui

vant les indications du Codex, mais soit en les obtenant stériles dans des appareils disposés à cet effet, soit en les stérilisant par filtration, après les avoir obtenues par les procédés ordinaires.

La préparation d'une eau stérile dans des appareils stériles a été réalisée avec un appareil en verre et avec un alambic pourvus de dispositifs susceptibles d'en assurer avec assez de facilité la stérilité complète. La stérilisation par filtration était réalisée, d'autre part, avec une bougie filtrante Chamberland (N° F) montée dans un tube de verre, l'eau arrivant sous une légère pression pour hâter la filtration. Les eaux ainsi préparées étaient conservées dans des ballons stériles spéciaux (ballon-réserve Gaucher ou ballons ordinaires avec ajutages scellés à la fin de l'opération).

J'ai pu constater, après trois mois de conservation, que le titre de l'eau de laurier-cerise ne s'abaissait que dans les échantillons que j'avais intentionnellement contaminés. Or, tous les échantillons mis en expérience ayant été conservés dans des ballons identiques, tous bouchés par les mêmes procédés et placés dans les mêmes conditions de température et d'éclairage, seules pouvaient être invoquées la stérilité pour les eaux ayant conservé leur titre en acide cyanhydrique et la contamination par les microorganismes pour les eaux ayant subi un abaissement de ce titre. On peut donc dire qu'une eau distillée de laurier-cerise envahie par des éléments organisés est fatalement appelée à perdre en totalité ou en partie son acide cyanhydrique, et que l'asepsie de cet hydrolat est une des conditions essentielles de sa stabilité.

Il a été indiqué par A. ASTRUC (1911) que l'eau de laurier-cerise conservée dans des flacons *non débouchés* subissait des pertes en acide cyanhydrique. W. WEITBRECHT (1909) avait déjà signalé les mêmes faits pour ce même hydrolat conservé en petits flacons parafinés et à l'abri de la lumière. D'après mes expériences, ces pertes qui restaient inexplicables, peuvent maintenant être attribuées dans leur presque totalité à l'intervention de microorganismes détruisant ou transformant l'acide cyanhydrique des eaux ainsi conservées.

Après dix mois de conservation, les hydrolats de tilleul, de fleur d'oranger, de rose, obtenus dans des appareils stériles ou stérilisés par filtration, ont conservé leur limpidité première et tous leurs caractères organoleptiques, les témoins étant, par contre, fortement altérés.

L'insuffisance de ces recherches ne permettent pas de les considérer comme une solution définitive au problème de la conservation des eaux distillées. Elles n'apportent, pour l'instant, qu'une

interprétation à certains faits jusqu'ici incompris et montrent l'importance de l'asepsie pour la conservation des hydrolats.

Il n'existe pas de moyen réellement pratique et efficace pour la conservation des hydrolats. Les procédés d'amélioration des eaux distillées sont inadmissibles, une eau distillée altérée restant un médicament impropre à tout usage. Les agents conservateurs sont inefficaces quand ils ne provoquent pas de nouvelles altérations ou ne dénaturent pas les qualités propres des hydrolats. Les précautions indiquées par notre Codex ou par les auteurs sont insuffisantes : elles ne feront que retarder une altération, mais ne l'empêcheront pas d'une façon absolue.

Les procédés qui sembleraient répondre à ces exigences ne sont pas pratiques, du moins pour l'instant.

Cependant, il serait à souhaiter que des prescriptions nouvelles s'ajoutent sur ce point à celles déjà formulées par notre pharmacopée officielle.

CONCLUSIONS

Le Codex doit maintenir les modes actuels de préparation des hydrolats.

Il serait à désirer que, pour toutes les eaux distillées, soit prescrite la recherche du résidu fixe et des métaux lourds, conformément à ce qui est exigé pour l'eau distillée ordinaire.

Une réaction serait à indiquer pour la recherche des eaux distillées artificielles.

Enfin, pour la conservation des hydrolats, le Codex pourrait prescrire :

« Les eaux distillées sont très altérables : il faut les conserver en lieu frais et à l'abri de la lumière, dans des flacons de 120 à 150 centimètres cubes, stérilisés au préalable, complètement remplis et hermétiquement bouchés.

» Elles devront être renouvelées, dès qu'elles manifesteront les premiers signes d'altération. »

TROISIÈME PARTIE

Etude spéciale des eaux distillées aromatiques

CHAPITRE I

EAUX A PRINCIPES PRÉFORMÉS

1^o EAU DISTILLÉE DE CANNELLE

Hydrolatum cinnamomi

« Cannelle de Ceylan.....	1.000 gr.
Eau potable	10.000 gr.

Concassez l'écorce de cannelle; laissez-la macérer pendant deux heures dans l'eau, et distillez pour obtenir 5.000 grammes de produit.

Après vingt-quatre heures de repos, filtrez au papier mouillé. »
(CODEX 1903, p. 205).

Les modes de préparation de cet hydrolat ont peu varié depuis le Codex de 1818 (tableau II) : par contre, les procédés adoptés par les pharmacopées étrangères présentent des différences nombreuses et importantes (tableau III). La fréquence de l'alcool dans les formules qu'elles indiquent est à signaler. L'alcool assure à cet hydrolat une richesse en essence et une limpidité plus grandes (E. SOUBEIRAN et J. REGNAULT 1885, I, p. 881).

Les eaux de cannelle alcoolisées remplacent l'eau de cannelle

TABLEAU II

EAU DISTILLÉE DE CANNELLE (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE DE DISTILLATION
	Eau	Distillat		
Codex de 1818	8	4	12 h.	feu nu
— 1837	8	4	id.	id.
— 1866	q. s.	4	id.	id.
— 1884	q. s.	4	id.	id.
— 1908	10	5	id.	id.

TABLEAU III

EAU DISTILLÉE DE CANNELLE (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue			MACÉRATION	MODE DE DISTILLATION	OBSERVATIONS
	Eau	Alcool	Distillat			
Allemande.....	q. s.	1	10	12 h.	vapeur	
Anglaise	20		40			
Belge.....	q. s.		10			
Chilienne.....	q. s.	1	10		vapeur	
Espagnole.....	7,4	0,37	4,4	48 h.		2 macérations. (24 h. avec alcool, 24 h. avec eau).
des Etats-Unis...						Artificielle.
Grecque.....	30	1	10	12 h.		Le procédé français est indiqué.
Italienne.....	q. s.		4		vapeur	
Japonaise.....	q. s.	1	10	24 h.	vapeur	
Portugaise.....	40		8	24 h.		
Russe.....	20		10	12 h.		
Suisse.....	q. s.	1	10	6 h.	vapeur	

orgée et l'eau de *cannelle vineuse* des anciennes pharmacopées. La première était obtenue en versant sur la cannelle une forte décoction d'orge et en distillant après deux ou trois jours de contact (N. LEMERY 1763, II, p. 843). Il se formait ainsi un peu d'alcool, mais en quantité insuffisante pour assurer à l'eau une limpidité parfaite.

L'eau de cannelle vineuse était obtenue selon des formules et des modes très différents (P. POMET 1644, IV, p. 128) : on employait le plus souvent du vin blanc seul (N. LEMERY II, p. 841) ou additionné d'une eau distillée aromatique (eau de mélisse, CHARAS 1682, II, p. 140).

Caractères et essais. — « Liquide d'abord légèrement opalescent devenant limpide à la longue. » (CODEX 1908).

L'odeur en est très aromatique, la saveur légèrement sucrée. Elle abandonne peu à peu sur les parois des flacons des aiguilles cristallines et l'huile essentielle à laquelle était due l'opalescence.

Son point cryoscopique (eau de cannelle du Codex de 1884) est de — 0,05 (GOUTAL 1905) : il s'élève pour les eaux de cannelle obtenues avec la cannelle de Chine (— 0,04) et pour l'eau commerciale (— 0,03).

Le réactif de VIROX lui donne une teinte rouge pourpre suivie d'un précipité couleur de rouille.

I goutte de perchlorure de fer communique à XV gouttes d'eau de cannelle un trouble jaunâtre, rougissant par la chaleur (PHARMACOPÉE RUSSE 1902, p. 51).

Quelques gouttes d'une solution d'iode iodurée y déterminent la formation d'aiguilles d'un rouge foncé, dues à une combinaison de l'iode avec l'essence.

La teneur en essence serait de 1,729 par litre, d'après F. RANWEZ (1892) (eau de cannelle du Codex de 1884). Cette essence se transforme en acide cinnamique par oxydation; cette transformation étant favorisée par la conservation. Pour E. HOLDERMANN (1902) cet acide n'existe dans l'hydrolat de la PHARMACOPÉE ALLEMANDE, récemment préparé, qu'au titre de 0,0888 gr. pour 100 : cette proportion atteint 0,1776 gr. un an après.

Usages. — L'eau distillée de cannelle est employée à la dose de 10 à 60 gr. dans les potions toniques.

2° EAU DISTILLÉE DE FLEUR D'ORANGER

Hydrolatum floris Citri vulgaris

« Fleurs de bigaradier fraîches récemment cueillies 1.000 gr.
Eau potable Q. S.

Distillez à la vapeur et recevez le liquide dans un récipient florentin afin d'isoler l'essence que l'on n'a pu dissoudre. Continuez la distillation jusqu'à ce que vous ayez obtenu 2.000 grammes de produit. » (CODEX 1908, p. 205.)

Les pharmacopées étrangères interprètent assez différemment la préparation de cet hydrolat (tableau V) : la formule de notre Codex de 1908 est celle indiquée depuis 1834 (tableau IV).

On trouve d'autre part, dans le commerce, différentes eaux de fleur d'oranger d'ailleurs adoptées par quelques pharmacopées. On nomme eau de fleur d'oranger *double*, l'eau officinale : étendue de son volume d'eau, elle donne l'eau de fleur d'oranger *simple* : cette dernière est également obtenue en recueillant 4 p. de distillat pour 1 p. de fleurs. L'eau de fleur d'oranger *triple* est préparée en retirant 3 p. d'hydrolat pour 2 p. de fleurs et l'eau de fleur d'oranger *quadruple* en recueillant à la distillation un poids de liquide égal à celui des fleurs employées. Cette dernière est la forme commerciale la plus courante et sert à préparer toutes les autres en l'étendant d'un volume convenable d'eau distillée.

Ces eaux portent encore les noms d'eau de fleur d'oranger de Paris et d'eau de fleur d'oranger du Midi ; la première est la plus appréciée.

La préparation de cet hydrolat demande certaines précautions.

Les fleurs doivent être fraîches et complètement épanouies. L'eau obtenue avec les boutons n'a pas le même arôme. D'autre part, les fleurs entrent rapidement en fermentation, elles brunissent, et si elles ont alors un rendement plus fort, l'eau distillée que l'on en retire a l'inconvénient de présenter un goût de moisi assez prononcé (Risso et POITEAU 1818).

Mais du fait qu'il est nécessaire de n'utiliser que des fleurs fraîches, le pharmacien ne pourra pas préparer toujours lui-même cet hydrolat ; aussi ROUELLE avait-il proposé de réduire ces fleurs en pâte, d'y ajouter un quart de leur poids de sel

TABLEAU IV

EAU DISTILLÉE DE FLEUR D'ORANGER (*Codex français*)

	PROPORTIONS pour 1 p. de drogue		MODE de distillation	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat		
Codex de 1818	4	2	feu nu	Fleurs traitées à l'eau bouillante
— 1837	q. s.	2	vapeur	
— 1866.....	q. s.	2	id.	
— 1884	q. s.	2	id.	
— 1908	q. s.	2	id.	

TABLEAU V

EAU DISTILLÉE DE FLEUR D'ORANGER (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	PROPORTIONS pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE de distillation	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat			
Anglaise					Eau commerciale diluée avec 2 vol. d'eau. Artificielle.
Belge					
Chilienne	q. s.	5		vapeur	2 eaux : une forte donnant la 2 ^e par dilution indique aussi une eau artificielle.
Espagnole.....	4	0,83	48 h.		
des Etats-Unis...					
Grecque		2		vapeur	
Italienne		2		vapeur	
Japonaise					Artificielle
Portugaise		2		vapeur	
Russe					Eau commerciale triple diluée de moitié
Suisse.....					Eau commerciale non diluée

marin et de conserver en vase clos : on pouvait alors retarder de quelques jours la distillation. Les résultats obtenus par ce procédé ne seraient pas avantageux (DESCHAMPS).

En général, les fleurs sont distillées sans traitement préalable. Le Codex de 1818 et MALENFAUT (1873) conseillaient de les traiter à l'eau bouillante et une macération préalable de 24 heures est prescrite par la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE (1905).

La distillation à la vapeur est préférable (MÉRO 1840 et tableaux IV et V). La distillation à feu nu, plus avantageuse pour certains pharmacologistes (VUAFLART 1872, PHARMACOPÉE ESPAGNOLE), donnerait des produits à odeur empyreumatique très prononcée.

Caractères et essais. — L'eau de fleur d'oranger récemment préparée est limpide, d'une odeur suave ; exposée à la lumière, elle prend une teinte jaune claire due à une altération de l'essence. Cette teinte apparaît dans les eaux stériles, conservées en flacons hermétiquement bouchés et bien éclairés : elle ne se montre pas dans ces mêmes eaux conservées à l'abri de la lumière.

Son point cryoscopique est de $-0,05$ (GOUTAL 1905) et ne varie pas avec l'âge de l'eau.

« Elle ne doit pas laisser de résidu à l'évaporation. » (CODEx 1908). Elle doit être neutre au tournesol.

En réalité, elle contient le plus souvent de petites quantités d'acide acétique dont la formation au cours de la distillation est presque inévitable. Cette acidité présente de graves inconvénients, car les eaux de fleur d'oranger commerciales étant expédiées dans des estagnons de cuivre ou de fer étamés parfois avec des alliages riches en plomb, ces différents métaux sont solubilisés : un étamage défectueux du serpentín de l'alambic présentera les mêmes dangers (BOULLAY 1809, P. SQUIRE 1837, A. CASTILLON 1840, MÉRO 1840 et 1841, BARATEAU 1841, PERSONNE 1844, E. SOUBEIRAN 1845, GUILLAUMONT 1860).

On pourrait éviter cette formation d'acide acétique au cours de la préparation de l'hydrolat en ajoutant dans la cucurbite 16 p. de magnésie pour 1000 p. de fleurs (BOULLAY), mais la conservation dans des estagnons étamés à l'étain pur ou dans des récipients en verre est de toute nécessité.

La recherche des métaux lourds s'imposera toujours. Le Codex prescrit à cet effet un essai à l'hydrogène sulfuré et au sulfure d'ammonium : les PHARMACOPÉES DES ETATS-UNIS, SUISSE, etc., font à ce sujet la même observation.

Le plomb sera décelé et caractérisé par les réactifs convenables ; PERSONNE (1844) a indiqué un dosage colorimétrique en s'aidant de solutions titrées d'acétate de plomb.

Le réactif de Viron donne, avec l'eau de fleur d'oranger officinale, un précipité rose clair.

Falsifications. — Elles sont nombreuses.

a) *Eau préparée avec des fleurs d'autres espèces de Citrus* (*C. aurantium*, *limonum*, etc.).

L'odorat permet de reconnaître la fraude.

b) *Eau préparée avec des feuilles d'oranger ou eau de brouth.*

Cette eau peut aussi avoir été mélangée à l'eau de fleur d'oranger. Différents procédés ont été indiqués pour déceler cette falsification.

Le point cryoscopique de l'eau de brouth est spécial : — 0,03 (GOUTAL 1905).

Quelques gouttes d'acide azotique colorent en rose ou cramoisi, suivant sa concentration, l'eau de fleur d'oranger, tandis que l'eau de brouth n'est pas modifiée (ADER 1830). Il en est ainsi avec l'acide sulfurique (DUNESME-WAHART 1830).

GOBLEY (1866) conseille de mêler 20 p. d'acide nitrique et 10 p. d'acide sulfurique à 30 p. d'eau ; on obtient une coloration rosée seulement avec l'eau de fleur. Mais un mélange de 10 p. d'eau de fleur et de 90 p. d'eau de feuille donnant encore la réaction sensible, ce réactif est impuissant à déceler les mélanges. Il serait même inefficace avec l'eau préparée depuis deux ans.

VIROX (1891²) a fait observer que les colorations données par ces réactifs pouvaient être produites par les pigments de certains microorganismes vivant dans l'eau de fleur d'oranger. Ces réactions n'auront donc de valeur que si l'eau à essayer a été soumise à une deuxième distillation, le principe qui les détermine étant volatil, tandis que les pigments microbiens ne le sont pas.

Le réactif de Viron est plus sensible : il donne avec l'eau de brouth un précipité devenant marron.

JULLIARD a conseillé d'agiter l'eau suspecte avec son volume d'éther. Celui-ci, décanté et évaporé dans une capsule, abandonne une essence à odeur suave avec l'eau de fleur, tandis que cette odeur est désagréable avec une eau de feuille.

c) *Eau artificielle.* — L'odeur est toute différente. Cette différence peut d'ailleurs être rendue plus grande en épuisant l'eau par de l'éther : l'essence qu'il abandonne après évaporation est bien moins agréable que celle fournie dans les mêmes conditions par l'eau de fleur d'oranger officinale (STAN-MARTIN 1873).

Il sera bon de rechercher le sucre, la magnésie et son hydro-

carbonate qui auraient pu être employés pour la préparation de cette eau.

Les méthodes générales indiquées précédemment seront également à appliquer.

d) *Eaux alcoolisées* : On recherchera l'alcool par les méthodes ordinaires.

e) *Eaux diluées* : Le dosage de l'essence par un procédé convenable pourra donner de bons résultats. D'après F. RANVEZ (1892), on doit obtenir 0,474 gr. d'essence par litre.

GOUTAL préfère à cet essai la détermination du point cryoscopique. Il est de $-0,14$ pour les eaux obtenues avec 2 p. de fleurs pour 1 p. de distillat, $-0,08$ pour l'eau quadruple, et il sera inférieur à $-0,05$ si l'hydrolat officinal a été plus ou moins dilué.

Usages. — C'est un antispasmodique anodin des plus employés. Il entre dans la composition de potions, sirops, élixirs, pâtes, etc. Le Codex de 1908 signale, comme applications de cet hydrolat : Apozème blanc, eau albumineuse, élixir de Garus, émulsion d'huile de foie de morue, pâte de gomme, potions émulsives gommée et huileuse, potions gommeuse et simple, sirops d'amande, d'espèces pectorales, de fleur d'oranger, d'ipécacuanha composé, tablettes de bicarbonate de soude, d'ipécacuanha, de kermès, de soufre.

3^e EAU DISTILLÉE DE MENTHE POIVRÉE

Hydrolatum *Menthæ piperitæ*

« Sommités fraîches de menthe poivrée.....	1.000 gr.
Eau potable	Q. S.

Incisez les sommités de menthe, distillez à la vapeur, recevez le liquide dans un récipient florentin afin de pouvoir recueillir l'essence en excès. Continuez la distillation jusqu'à ce que vous ayez obtenu 1.000 grammes de produit.

A défaut de menthe fraîche, employez 200 grammes de menthe sèche. » (CODEX 1908, p. 208).

Cette formule est celle adoptée par nos formulaires officiels depuis 1837. La seule modification est la substitution facultative aux sommités fraîches de un cinquième de leur poids de sommités sèches (tableau VI).

Les modes de préparation adoptés par les pharmacopées étrangères sont par contre assez différents (tableau VII).

TABLEAU VI

EAU DISTILLÉE DE MENTHE (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat		
Codex de 1818.....	4	2	feu nu	Sommités fraîches ou 0,2 sommités sèches
— 1837.....	q. s.	1	vapeur	
— 1866.....	q. s.	1	id.	
— 1884.....	q. s.	1	id.	
— 1908.....	q. s.	1	id.	

TABLEAU VII

EAU DISTILLÉE DE MENTHE (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat			
Allemande.....	q. s.	10	24 h.	vapeur	2 eaux artificielles <i>M. piperita</i> et <i>M. viridis</i> Artificielle.
Anglaise.....					
Belge.....					
Chilienne.....	q. s.	10		vapeur	2 eaux artificielles <i>M. piperita</i> et <i>M. viridis</i> . indique 4 autres eaux de menthe dont 2 arti- ficielles
Espagnole.....	2	4		vapeur	
des Etats-Unis..					
Grecque.....	30	10	24 h.		
Italienne.....	q. s.	2		vapeur	
Japonaise.....	q. s.	30		vapeur	
Portugaise.....	q. s.	1		vapeur	indique aussi eau de <i>M. hortensis</i> et une eau alcoolisée rectifiée. Artificielle
Russe.....					
Suisse.....	q. s.	10		vapeur	

La fréquence de l'eau distillée de *Mentha hortensis* et des eaux artificielles est à signaler.

Caractères et essais. — C'est une eau à odeur franche et forte de menthe : la saveur en est fraîche et agréable. Elle est presque toujours un peu laiteuse.

L'odeur varie légèrement suivant que l'eau a été obtenue avec les sommités de *Mentha aquatica*, *viridis*, *rotundifolia*, *hortensis*.

Le point cryoscopique est de $-0,045$ pour l'eau distillée de menthe préparée avec des sommités fraîches : les eaux de menthe commerciales ont un point cryoscopique très légèrement supérieur : $-0,040$ (GOUTAL 1905).

Le réactif de Viron donne avec cet hydrolat un précipité blancâtre brunissant à l'air.

Usages. — Antispasmodique et léger vermifuge associé dans des potions comme aromate ou principe actif.

4° EAU DISTILLÉE DE ROSE

Hydrolatum rosæ

« Pétales frais et récemment cueillis de rose pâle.. 1.000 gr.
Eau potable Q. S.

Distillez à la vapeur jusqu'à ce que vous ayez obtenu 1.000 grammes de produit (CODEX 1908, p. 208).

Peu de modifications ont été apportées à cette formule depuis l'édition de 1837 (tableau VIII) ; les pharmacopées étrangères citent des eaux de rose assez différentes (tableau IX).

La séparation du calice avant la distillation donne une eau de qualité supérieure. Par contre, la contusion des pétales (CODEX 1866, PHARMACOPÉE ESPAGNOLE 1905) ne paraît pas avoir une influence très favorable sur les qualités de l'hydrolat (MARAIS 1864) : il semble cependant qu'elle rende plus difficile l'entraînement des pétales dans le col de cygne et dans le serpentín, inconvénient si fréquent dans la pratique pharmaceutique.

Une macération préalable n'est indiquée que par la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE. MARAIS avait conseillé de traiter les fleurs à l'eau froide avant la distillation pour éviter l'action directe du courant de vapeur sur elles et le goût de cuisson qui en résultait. Cet

TABLEAU VIII

EAU DISTILLÉE DE ROSE (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat		
Codex de 1818.....	4	2.	feu nu	Pétales traités à l'eau bouillante.
— 1837... ..	q. s.	1	vapeur	Pétales contusés.
— 1866.... ..	q. s.	1	feu nu	
— 1884.... ..	q. s.	1	vapeur	
— 1908	q. s.	1	id.	

TABLEAU IX

EAU DISTILLÉE DE ROSE (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat			
Allemande.....					Artificielle.
Anglaise.....					Eau commerciale diluée avec 2 vol. d'eau.
Belge.....					Artificielle.
Chilienne	q. s.	10		vapeur	cite eau commerciale.
Espagnole	2	1	12 h.	vapeur	Pétales écrasés au mortier.
des Etats-Unis .					2 eaux : une forte donnant la 2 ^e par dilution.
Grecque		1		vapeur	indique plusieurs eaux artificielles
Italienne.....	q. s.	2		vapeur	
Japonaise.....					Artificielle.
Portugaise	q. s.	1		vapeur	
Russe.....					Artificielle.
Suisse.....					Eau commerciale non diluée.

auteur, après avoir conseillé la distillation à feu nu (**1861**) est revenu sur son opinion (**1864**) et fait maintenir au Codex de 1866 la distillation à la vapeur qui a d'ailleurs été toujours prescrite depuis.

Ces variations dans les modes opératoires sont minimales par rapport à la multiplicité des formules données par les anciens pharmacologistes (CHARAS **1682**, II (1), N. LEMERY **1763**) et qu'il est impossible de résumer ici.

Dans l'industrie, l'eau est obtenue en recueillant 100 litres d'eau pour 50 kilos de fleurs et 300 litres d'eau : les 25 premiers litres donnent l'eau *double*, les 50 suivants l'eau *moyenne*, les 25 derniers, l'eau *inférieure* (R. BLONDEL **1889**). Mais en général, l'eau de rose commerciale est un résidu de la préparation de l'essence.

Caractères et essais. — Cette eau est limpide, incolore, à fine odeur de rose, à saveur douceâtre.

La réaction en est acide.

L'indice cryoscopique est en moyenne de $-0,035$ (GOUTAL **1905**).

Avec le réactif de Viron, elle ne donne pas de coloration, mais un précipité blanchâtre brunissant peu à peu.

F. RANVEZ (**1892**) indique 0,457 d'essence par litre.

Le Codex ne prescrit aucun essai. Cependant, la recherche des métaux lourds qui auraient pu être dissous grâce à l'acidité de l'hydrolat (ANDOUARD **1841**) serait à préconiser.

Falsifications. — La substitution de l'eau artificielle à l'eau officinale est fréquente ; elle est d'ailleurs très ancienne ; P. POMET la signalait déjà et non sans malice (**1644**, VI, p. 176).

Actuellement, cette falsification est plus grave. L'essence de rose est souvent additionnée d'huile volatile de géranium rosat ; or cette essence paraît être pourvue de propriétés manifestement irritantes. L'eau distillée de géranium ou les eaux aromatiques obtenues par simple dissolution de cette huile volatile seraient assez fréquentes dans le commerce (WAHU **1885**).

Enfin, il a été indiqué par RUDOLPH WAGNER (**1857**), qu'en décomposant du salicylate de méthyle par la potasse, on obtenait

(1) CHARAS, p. 14 et 15, à propos de la préparation des eaux de morelle, de plantain, de roses blanches, queues de roses, etc., conseille d'employer des chapes de plomb, lorsque ces eaux sont destinées à préparer des collyres, « les parties de plomb qui s'y joignent servant à augmenter la vertu de ces eaux ».

une eau à forte odeur de rose, dont il conseillait même l'emploi en parfumerie.

Usages. — Ils sont aujourd'hui des plus restreints, si on les compare à la vogue de cet hydrolat dans les anciennes pharmacopées et particulièrement sous la Renaissance (1).

Aujourd'hui, l'eau distillée de rose n'est plus utilisée que comme aromate, dans certaines pommades, et comme astringent, par confusion avec l'infusé de rose, d'où son emploi en collyres.

Le Codex indique à ce sujet le cérat de Galien, le cold-cream, le collyre au sulfate de zinc, les tablettes de bicarbonate de soude.

5° EAU DISTILLÉE DE TILLEUL

Hydrolatum tilix

« Fleurs sèches de tilleul.....	1.000 gr.
Eau potable	Q. S.

Distillez à la vapeur jusqu'à ce que vous ayez obtenu 5.000 gr. de produit. » (CODEX 1908, p. 209.)

Cette formule ne s'écarte de celles données par les éditions précédentes de notre pharmacopée officielle que par la proportion de distillat (tableau X). Cette eau n'est signalée que par deux pharmacopées étrangères (tableau XI): la PHARMACOPÉE SUISSE la cite dans ses eaux concentrées.

L'eau préparée avec une double dose de fleurs ne paraît pas avoir des propriétés supérieures à celle de l'eau officinale. L'addition d'une petite quantité d'alcool avant la distillation donnerait par contre une eau plus riche (GOUTAL 1905).

Les fleurs sèches fournissent un hydrolat plus aromatique que s'il est obtenu avec des fleurs fraîches ; il en serait de même avec les fleurs privées de leur bractée.

Caractères et essais. — Cette eau est limpide, incolore, douée d'un parfum agréable et léger.

(1) *Les secrets du seigneur Alexis Piémontois revu et augmenté d'une infinité de rares secrets*, Rouen 1499, ne mentionne pas moins de 800 préparations à l'eau de rose, poudre de rose et huile rosat.

TABLEAU X

EAU DISTILLÉE DE TILLEUL (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat		
Codex de 1818.....	4	2	feu nu	fleurs fraîches traitées à l'eau bouillante
— 1837	q. s.	4	vapeur	fleurs sèches.
— 1866.....	q. s.	4	id.	id.
— 1884.....	q. s.	4	id.	id.
— 1908.....	q. s.	5	id.	id.

TABLEAU XI

EAU DISTILLÉE DE TILLEUL (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue		MODE DE DISTIL- LATION	OBSERVATIONS
	Eau	Distillat		
Grecque... ..	q. s.	4	vapeur	indique aussi une eau concentrée.
Portugaise	q. s.	4	id.	indique aussi une eau rectifiée.

Son indice cryoscopique est de $-0,025$ (eau du Codex de 1884) (GOUTAL).

Le réactif de Viron donne le même précipité avec cette eau qu'avec l'eau de rosé.

Usages. — Elle est prescrite plus souvent qu'employée comme excipient dans les potions. Diaphorétique et antispasmodique léger; l'essence aurait des propriétés exhilarantes (BROSSAT 1820).

6° EAU DISTILLÉE DE VALÉRIANE

Hydrolatum valerianæ

« Préparez cette eau distillée avec la racine sèche de valériane, de la même manière que l'eau distillée de cannelle. » (CODEX 1908, p. 209.)

Le *modus faciendi* adopté ici a peu varié depuis 1837 (tableau XII) : les pharmacopées étrangères qui signalent encore cet hydrolat ont adopté des modes opératoires différents du nôtre.

TABLEAU XII

EAU DISTILLÉE DE VALÉRIANE (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE DE DISTIL- LATION
	Eau	Distillat		
Codex de 1818	5	2		feu nu
— 1837	q. s.	4		id.
— 1866	q. s.	4	12 h.	id.
— 1884	q. s.	4	id.	id.
— 1908	q. s.	5	id.	id.

TABLEAU XIII

EAU DISTILLÉE DE VALÉRIANE (*Pharmacopées étrangères*)

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue		MACÉRATION	MODE DE DISTIL- LATION
	Eau	Distillat		
Grecque	q. s.	10		vapeur
Portugaise	1	4	12 h.	id.

La macération préalable assure à cet hydrolat une plus grande richesse en principes actifs.

Caractères et essais. — Eau légèrement laiteusé, à odeur forte.

La réaction en est très nettement acide (acide valérianique).

L'éther enlève à cet hydrolat la majeure partie de son essence et de son acide.

Le point cryoscopique moyen était de $-0,015$ pour l'eau du Codex de 1884 (GOUTAL 1905).

L'eau de valériane (Codex 1884) renferme 0,208 gr. d'essence par litre (F. RANVEZ 1892).

Emploi. — C'est un antispasmodique faible employé en potions. Le Codex de 1908 l'utilise pour préparer le sirop de valériane.

CHAPITRE II

EAUX A PRINCIPES NON PRÉFORMÉS

EAU DE LAURIER-CERISE

Hydrolatum Laurocerasi

« Feuilles fraîches de laurier-cerise.....	1.000 gr.
Eau potable	4.000 gr.

Incisez les feuilles, contusez-les dans un mortier en marbre et distillez-les avec l'eau, à feu modéré, jusqu'à ce que vous ayez obtenu 1.000 grammes de produit.

Lorsque l'opération sera terminée, agitez fortement l'eau distillée pour la saturer d'essence et filtrez-la à travers un filtre de papier mouillé, de façon à séparer complètement l'essence non dissoute. » (CODEX 1908, p. 206.)

De tous les hydrolats officinaux, il n'en est point qui ait donné lieu à autant de discussions et dont le mode de préparation ait été aussi diversement interprété (tableaux XIV et XV). Il sera donc nécessaire de considérer : 1° la préparation ; 2° la constitution et les caractères ; 3° les procédés de dosage et le titre en acide cyanhydrique ; 4° les substitutions et les falsifications ; 5° les incompatibilités ; 6° les altérations de cet hydrolat.

I. Préparation

a) *Feuilles.* Elles seront toujours récemment cueillies (LEPAGE 1843, MARAIS 1864); les feuilles fanées ou ayant subi un commencement de dessiccation perdent en effet de leurs principes actifs, soit par réaction réciproque du ferment et du glucoside à la mort

TABLEAU XIV

EAU DISTILLÉE DE LAURIER-CERISE (*Codex français*)

	Proportions pour 1 p. de drogue		FEUILLES		MACÉRATION	MODE DE DISTILLATION	MÉTHODE DE DOSAGE	TITRE en CyH total pour 1000 cc.	Eau d'amande amère
	Eau	Distillat	Epoque de la récolte	Etat des feuilles					
Codex de 1868	2	0,5							
— 1837	2	1	»	»	»	»	»	»	Citée
— 1866	4	1,5	milieu de l'été	incisées	»	feu nu	»	»	Citée
— 1884	4	1,5	Mai à Sept.	incisées - contusées	»	id.	Buignet	0,50	»
	4	1,5	»	id.	»	feu nu ou vap.	Buignet	0,50	»
— 1908	4	1	»	id.	»	feu nu	Denigès	1	»

PHARMACOPÉES	Proportions pour 1 p. de drogue		FEUILLES		MACÉRATION	MODE de DISTILLATION	MÉTHODE de DOSAGE	TITRE en Cy H p. 1000 cc.	EAU d'amande amère
	Eau	Distillat	Epoque de la récolte	Etat des feuilles					
Anglaise	3,125	1,25	»	incisées	»	»	»	1	»
Belge	3	1	av. la floraison (1)	incis. et contusées	12 h.	»	Liebig	1	doit être remplacée par l'eau de l. c.
Espagnole	2	0,65	id.	contusées	12 h.	feu nu	id.	1	»
Grecque	4	1	»	»	»	»	»	1	indiquée
Portugaise	6	2	»	contusées	»	»	»	»	id.
Suisse	q. s.	0,95 ⁽²⁾	avant la floraison	coupées et coulus.	12 h. (sans eau)	vapeur	Liebig	1	0,216 peut être substituée à l'eau de l. c.

Pharmacopées ne donnant pas de mode de préparation de l'eau de laurier-cerise

Allemande	Eau de laurier-cerise citée : peut être substituée à l'eau d'amande amère (titre 1:1000).	—
Chilienne	non citée; doit être remplacée par l'eau d'amande amère (titre 1:1000).	—
Etats-Unis (des)	non citée; eau d'amande amère artificielle.	—
Italienne	citée; peut être substituée à l'eau d'amande amère (titre 1:1000).	—
Japonaise	non citée; remplacée par l'eau d'amande amère et par les eaux de <i>Prunus Armeniaca</i> et <i>P. macrophylla</i> (titre 1:1000).	—
Russe	citée; peut être substituée à l'eau d'amande amère (titre 1:1000).	—

(1) Indiqué à l'article *Lauro-cerasi folium*, p. 153. (PHARMACOPÉE BELGE 1906.)

(2) + 0,05 d'alcool.

des cellules qui les renferment, soit que ces organes, continuant à vivre pendant un certain temps, consomment leurs matières de réserve (COUPEROT 1909).

L'époque la plus favorable pour assurer aux feuilles la plus grande richesse en principes actifs est très discutée. Précisée par quelques pharmacopées françaises et étrangères, elle paraît être pour d'autres sans intérêt.

Il est indéniable cependant que les feuilles de laurier-cerise ne présentent pas la même teneur en principes à toute époque de l'année.

MIALHE (1836) signale les variations que peuvent présenter les feuilles suivant leur âge, l'époque et la température de l'année, si bien que PATON (1838) conseillait la récolte des feuilles à une date fixe pour uniformiser le titre de l'eau en acide cyanhydrique. Cette récolte devait se faire au printemps (BRUGNATELLI, d'après E. SOUBEIRAN et J. REGNAULT, II, p. 626, 1887), du 15 juin au 15 août (CAP, MARIDET 1903), au moment de la floraison ou un peu avant la fructification (ADRIAN 1862). J'ai eu maintes fois l'occasion de constater que de décembre à avril les feuilles ne pouvaient donner une eau du titre officinal.

Pour d'autres auteurs (LÉGER 1873, M. BRIDEL 1908 et 1910), ces observations n'ont aucune importance et l'eau distillée de laurier-cerise peut être obtenue à toute époque de l'année.

La question est moins complexe qu'on ne l'a cru jusqu'ici. Déjà MARAIS avait fait observer que les variations dans la teneur des feuilles en principes cyaniques étaient certaines, mais n'avaient pas de rapport avec la saison, la nature du terrain, l'âge de l'arbre, son exposition à l'ombre ou au soleil. Seul, *l'âge des feuilles* devait être pris en considération.

Les conclusions de MARAIS sont confirmées par mes recherches (A. JUILLET 1913¹) ; à mon avis aussi, et contrairement à l'opinion de LÉONARD (1877), l'exposition de l'arbre à l'ombre ou au soleil ne paraît pas influencer la teneur en glucoside et en ferment, qui est par contre sensiblement modifiée par la chlorose. Mais la richesse des feuilles en principes actifs diminue à mesure qu'elles vieillissent et celles d'une même année s'appauvrissent d'un mois à l'autre comme je l'ai démontré.

S'il convient de ne pas indiquer d'époque précise pour la récolte des feuilles, l'arbre évoluant de façon différente suivant les régions (Nord et Midi), on ne saurait trop insister sur la nécessité de n'utiliser que des feuilles de l'année (M. BRIDEL 1907) et j'ajoute aussi jeunes que possible.

Sous quel état doivent être utilisées les feuilles, incisées et contusées (CODEX, 1908) ou entières ? D'après MAYET (1861), MARAIS (1864), CARLES (1894), CORNETTE (1906), les feuilles les plus divisées sont celles qui fournissent le plus d'acide cyanhydrique.

La contusion devra alors s'effectuer aussi rapidement que possible : aussi devrait-elle être faite dans un mortier de fer et non dans un mortier de marbre, comme l'indique notre Codex : BLAISE a établi, en effet, qu'avec ce dernier mode de contusion, les feuilles perdaient une partie de leur acide cyanhydrique (feuilles contusées au mortier de fer 0,90, contusées au mortier de marbre 0,75 de CyH pour 1.000).

Mais ces résultats eux-mêmes mettent en doute les avantages de cette opération. Il serait, en effet, bien difficile d'admettre, devant les pertes qu'entraîne la contusion au mortier de marbre, que le mortier de fer puisse agir assez rapidement pour les éviter totalement.

On a d'ailleurs fait observer que la contusion est longue, pénible et que les pertes d'acide cyanhydrique étaient inévitables par le contact prolongé avec l'air libre des feuilles déchiquetées. M. BRIDEL (1907) ne conseillait de pratiquer que l'incision au « hachoir universel », utilisé par BOURQUELOT et DANJOU pour leurs travaux. L'opinion de M. BRIDEL est d'ailleurs justifiée par les recherches de PANCIER (1911). SAINT-SERNIN' (1912) est plus catégorique encore : à son avis, dans l'industrie, l'incision et la contusion, coûteuses et toujours incomplètes, sont inutiles : on doit opérer directement sur les feuilles entières, les pertes minimales d'acide cyanhydrique et d'essence qui résultent de ce mode opératoire étant largement rémunérées par une économie de main-d'œuvre.

En résumé, dans la pratique pharmaceutique, une incision au hachoir devrait être seule pratiquée et inscrite à notre pharmacopée.

b) *Distillation.* — La nécessité d'une *macération préalable* est l'objet d'interprétations différentes (tableau XV). MAYET (1861) conseillait de ne préparer l'eau de laurier-cerise qu'avec des feuilles contusées mises préalablement en contact, à la température de 30° et pendant au moins douze heures, avec une quantité d'eau équivalente à celle que l'on devait retirer à la distillation.

Nécessaire peut-être avec l'emploi de feuilles entières (MARAIS 1864, SAINT-SERNIN 1912), cette macération est inutile avec les

feuilles hachées comme l'ont montré LEPAGE (1848), GOBLEY (1848), MARAIS, et plus récemment M. BRIDEL (1907) ; les eaux préparées après macération ont même un titre plus faible que celles obtenues directement.

On procédera donc à la distillation aussitôt après avoir placé les feuilles dans l'alambic et leur avoir ajouté la quantité d'eau nécessaire.

Le *mode de distillation* adopté par notre formulaire est la distillation à feu nu : la PHARMACOPÉE SUISSE indique la distillation à la vapeur (tableau XV). Obtenu à la vapeur, le produit est inférieur (MAYET 1861) ; il serait, en revanche, plus riche en acide cyanhydrique (MARAI 1864). Mais la question n'est pas d'une grande importance et puisque la distillation à feu nu modéré est plus simple, moins coûteuse et donne des résultats très peu différents de ceux obtenus par la distillation à la vapeur, elle est seule à adopter.

Il faudra surtout éviter toute perte d'acide cyanhydrique. Les précautions à prendre ici sont fort bien exprimées par M. BRIDEL (1907, p. 22) :

« II... On lute l'alambic. On peut le faire avec un lut obtenu en mélangeant de la colle de pâte épaisse avec une poudre mucilagineuse (farine de lin ou poudre de guimauve). On introduit ce lut dans les joints et on recouvre avec une bande de toile imprégnée de colle de gomme et à laquelle on fait faire plusieurs fois le tour de l'appareil.

III. — La façon de chauffer, surtout au début de l'opération, influe également sur la proportion d'acide cyanhydrique obtenu. Il faut amener lentement l'eau à la température de l'ébullition et opérer la distillation doucement, de façon que le liquide distillé tombe goutte à goutte.

IV. — Le distillat doit être recueilli dans un vase à ouverture étroite, et le tube adducteur doit pénétrer assez loin à l'intérieur du vase. On évite ainsi une perte trop forte d'acide cyanhydrique à l'état gazeux. »

Au début de la distillation, l'eau s'écoule du réfrigérant fortement laiteuse, très odorante et sursaturée d'aldéhyde benzoïque : peu à peu, la liqueur très odorante s'éclaircit, devient limpide, tandis qu'au fond du récipient subsiste une plus ou moins grande quantité d'essence qui n'a pu se dissoudre dans l'hydrolat, et qui sera éliminée par filtration sur papier mouillé après une vigoureuse agitation.

La PHARMACOPÉE SUISSE (1907) évite cette filtration et cette élimination de l'excès d'essence en recevant le distillat dans 5 p. d'alcool à 90° (pour 100 p. de feuilles), ce qui assure une dissolution complète de l'essence.

c) *Proportions de distillat et de matières premières.* — Les quantités de distillat à recueillir sont étroitement liées aux proportions de matières premières mises en œuvre. Les tableaux XIV et XV donnent un aperçu général assez net de la diversité des conceptions sur ce point.

La proportion minima de l'eau à employer est indiquée actuellement par la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE, 2 p. pour 1 p. de feuilles. C'est encore ce rapport que signale NAVARRE (1911) et le volume de distillat à recueillir est également diminué : NAVARRE ne distille que 0,75 p. et la PHARMACOPÉE ESPAGNOLE 0,65 p. Le Codex de 1818 indiquait des rapports encore moindres.

En réduisant ainsi les quantités d'eau et de distillat, on réalise une économie de main-d'œuvre et de combustible, point d'un réel intérêt dans la préparation industrielle. Ces procédés sont d'ailleurs justifiés par les observations de quelques auteurs.

M. BRIDEL (1907) faisait déjà remarquer que le volume de distillat adopté par le Codex de 1884 pouvait être réduit à 1 p. au lieu de 1,5 p., la presque totalité de l'acide cyanhydrique passant dans le premier volume de distillat. PANCIER (1911) confirmait ces résultats et, opérant par distillation fractionnée sur 3 kilos de feuilles, il constatait une diminution considérable du premier au troisième et cinquième litres (3 gr. CyH pour le 1^{er} litre ; 0,120 gr. pour le 3^e ; 0,030 pour le 5^e), comme l'ont d'ailleurs observé NAVARRE et SAINT-SERNIN.

Des formules de ce genre permettraient donc au praticien d'obtenir aisément des *eaux distillées concentrées*.

Des réserves sont à faire cependant au sujet de la constitution des hydrolats ainsi obtenus.

II. Constitution et caractères

L'eau distillée de laurier-cerise doit être incolore, limpide, d'une saveur aromatique nettement amère ; elle répand une odeur très prononcée d'acide cyanhydrique.

Récemment préparée, elle est constituée par une solution d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque. Mais bientôt cette composition se modifie : une partie de l'acide cyanhydrique reste libre, une partie se combine avec l'aldéhyde benzoïque.

Cette combinaison avait été entrevue par GEIGER (1835), qui concluait à la formation d'acide hippurique.

Il se forme, en réalité, un nitrile à fonction alcool α que l'on appelle *cyanure de benzaldéhyde*, *cyanhydrine benzoïque*, ou *benzaldéhyde cyanhydrine*, combinaison instable à 100° ou en milieu alcalin, stable au contraire en milieu acide :



la benzaldéhyde et l'acide cyanhydrique combiné étant dans le rapport de leurs poids moléculaires, soit comme 3,93 à 1 (DE MYTTENAEER 1910).

Comme l'a constaté P. H. WIRTH (1911), cette combinaison est limitée, de telle sorte qu'il reste toujours de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde libres. Il y a donc ici un état d'équilibre, qui est atteint d'ailleurs plus ou moins rapidement, suivant l'acidité du distillat, la température, etc. Pour les eaux distillées officielles contenant 1 p. d'acide cyanhydrique pour 1000, et à la température ordinaire, cet état d'équilibre correspond sensiblement à 75 p. 100 d'acide cyanhydrique combiné et 25 p. 100 d'acide cyanhydrique libre. DE MYTTENAEER (1910 et 1912) estime la valeur de ce dernier à 1/5 de l'acide total, soit 0,20 gr., la PHARMACOPÉE SUISSE la fixe à 0,216 gr. par litre d'eau officinale au millième.

La benzaldéhyde cyanhydrine peut se dédoubler en ses deux composants. L'acide cyanhydrique subit l'action de l'eau et donne, d'après L. HENRARD (1909), du formiate d'ammoniaque, de l'ammoniaque qui se combine à l'acide libre pour former du cyanure d'ammonium.

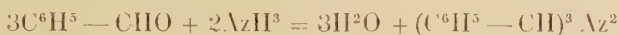
Enfin l'aldéhyde benzoïque peut, elle aussi, subir des modifications. Au contact de l'oxygène de l'air, elle s'oxyde et donne de l'acide benzoïque, formation entrevue dans l'essence d'amande amère par VOGEL (1821) et par ROBIQUET (1822), démontrée pour la première fois par ROBIQUET et BOUTRON-CHARLARD (1830).

Les caractères chimiques et physiques de l'eau de laurier-cerise participent de la nature même de ses constituants.

Elle présente, en effet, les réactions classiques de l'acide cyanhydrique. Elle précipite en blanc par l'azotate d'argent en excès (CyAg). Traitée par la potasse en léger excès, puis chauffée en présence d'un sel ferroso-ferrique et acidifiée faiblement par de l'acide chlorhydrique, elle donne naissance à un précipité bleu de ferro-cyanure ferrique (PHARMACOPÉE ITALIENNE 1909).

Le réactif de Viron lui communique une teinte brune, puis bleu foncé.

Par l'addition d'ammoniaque, l'aldéhyde benzoïque donnera lentement un louche plus ou moins intense par formation d'un précipité d'hydrobenzamide :



Elle présentera donc les réactions caractéristique des aldéhydes: précipitation par la phénylhydrazine, etc.

GOUTAL (1905) a indiqué quelles variations présentait le point cryoscopique de cet hydrolat et comment il s'élevait avec sa richesse en acide cyanhydrique : —0,06 (eau à 0,50 gr. p. 1000), —0,16 (eau à 0,67 gr. p. 1000), —0,25 (eau à 1 gr. p. 1000).

III. Procédés de dosage et titre

Il convient donc d'étudier ici le dosage de l'acide cyanhydrique total, libre, combiné et le dosage de l'aldéhyde benzoïque.

A. — DOSAGE DE L'ACIDE CYANHYDRIQUE TOTAL

Le dosage de l'acide cyanhydrique fut prescrit pour la première fois par le Codex de 1856. .

Les dangers que présentait l'emploi d'eaux de laurier-cerise non titrées avaient été maintes fois signalés, et il suffit de se reporter au traité de MÉRAT et DE LENS (1885, V, p. 156) pour comprendre toutes les difficultés pratiques qu'éprouvaient à ce sujet pharmaciens et médecins : « D'où il résulte, disent-ils, que cette eau est un médicament fort inégal, qu'elle varie suivant les pharmacies où on la prend, parce qu'il est impossible qu'elle soit faite avec les mêmes précautions dans toutes, et que dès lors on ne doit la prescrire qu'après s'être bien assuré de son état réel, ce qui devient difficile et doit faire hésiter à l'employer... Elle peut être employée avec précaution et en ayant soin de la prendre toujours dans la même pharmacie. Sinon, mieux vaut n'en pas donner du tout. »

Le procédé de dosage pondéral au cyanure d'argent était déjà connu (GEIGER 1835) ; mais, d'une application difficile, il n'était jamais employé et le titre de l'eau de laurier-cerise n'était pas fixé. LIEBIG donna, en 1851, son procédé de dosage volumétrique (LIEBIG 1851). ROBERTON (1854) vantait les avantages de la méthode FORDOS et GELIS. BUIGNET ne publia son procédé qu'en 1859 (BUIGNET 1859).

Sur le rapport de MARAIS (1864), cette méthode de dosage fut inscrite au Codex de 1866 et le titre de l'eau de laurier-cerise officinale fixé à 0,50 gr. d'acide cyanhydrique par litre (1).

Le procédé Buignet a été depuis jugé insuffisant et remplacé par des méthodes volumétriques au nitrate d'argent que des perfectionnements ont rendues plus précises et d'une grande commodité.

a) *Procédé Buignet ou méthode cyano-cuprométrique.* — Ce procédé repose sur les réactions suivantes :

L'acide cyanhydrique additionné d'ammoniaque, c'est-à-dire du cyanure d'ammonium ammoniacal, donne en présence de sulfate de cuivre :



soit du cyanure double de cuivre et d'ammonium incolore en solution aqueuse ammoniacale. Mais lorsqu'on a ajouté une quantité suffisante de sulfate de cuivre pour transformer tout le cyanure d'ammonium, le moindre excès de sulfate de cuivre donne avec l'ammoniaque la coloration bleue de l'eau céleste dont l'apparition indique la fin de la réaction. (Cette méthode est d'ailleurs applicable, d'après G. DENIGÈS (1913, p. 798), aux cyanures alcalins en milieu ammoniacal.)

Ainsi une molécule de sulfate de cuivre $\text{SO}^4 \text{ Cu}, 5\text{H}^2 \text{O}$, soit 249,50, correspond à $4 \times 27 = 108$ de CAZH. Donc, 10 grammes de cet acide correspondront à $\frac{10 \times 249,50}{108}$, soit à 23.10 gr. de $\text{SO}^4 \text{ Cu}, 5\text{H}^2 \text{O}$; si ce poids de sulfate de cuivre est dissous dans 1.000 cm^3 d'eau, chaque dixième de centimètre cube correspondra à un milligramme d'acide cyanhydrique.

Voici comment ce dosage était indiqué par le Codex de 1884 (p. 374) :

« On prend un vase à saturation que l'on pose sur une feuille de papier blanc ; on y verse 100 centimètres cubes d'eau de laurier-cerise et environ 10 centimètres cubes d'ammoniaque ; puis, au moyen d'une burette divisée en dixièmes de centimètre cube, on ajoute graduellement, et en agitant convenablement, la dissolution titrée de sulfate de cuivre, jusqu'à ce qu'elle produise une coloration bleue violacée persistante.

(1) Voir à ce sujet : Procès-verbal de la séance de la Société de Pharmacie de Paris du 1^{er} mai 1861, *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXIX, p. 443, 1861.

» On lit alors sur la burette le nombre de divisions de cette liqueur que l'on a employé, nombre qui exprime très exactement en milligrammes la proportion d'acide cyanhydrique contenue dans les 100 grammes de l'eau de laurier-cerise soumise à l'expérience. »

Ce dosage est loin de répondre à la précision qui est signalée ci-dessus.

Il se forme d'abord, par action de l'ammoniaque sur l'aldéhyde benzoïque, un précipité d'hydrobenzamide qui rend peu à peu la liqueur laiteuse. Il faudra donc opérer très rapidement. MARAIS (1864), pour remédier à cet inconvénient, avait proposé l'addition de 5 p. d'alcool pour 100 p. d'hydrolat ; DENIGÈS (1913) préfère y ajouter X à XV gouttes de lessive des savonniers, cette dernière modification retardant d'au moins une demi-heure la formation de l'hydrobenzamide.

Ce même auteur fait d'ailleurs observer qu'il ne se produit pas immédiatement la coloration bleue de l'eau céleste, mais d'abord une coloration rosée, qui fonce bientôt et fait place à une teinte bleuâtre. En un mot, la fin de la réaction manque de netteté.

Bien plus, la réaction indiquée précédemment n'est pas exacte : G. GUÉRIN et L. GONET (1909) ont montré, en effet, que la réaction réelle était :



et ainsi 23,10 $\text{SO}^4 \text{ Cu}$, 5 H^2O correspond à 7,49 et non à 10 Cy H , comme l'avait admis BUIGNET.

G. GUÉRIN et L. GONET ont d'ailleurs proposé, pour empêcher la formation de la teinte rosée précédant la fin de la réaction, d'additionner l'eau à titrer d'une petite quantité de sulfite de soude. La teinte bleue est alors très nette et persistante.

Enfin, J. TARBOURIECH (1902) conseillait de ramener au dixième la solution de sulfate de cuivre et de n'employer que 20 cm^3 d'eau de laurier-cerise, dans le but de sensibiliser le procédé Buignet.

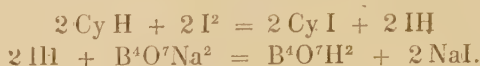
b) *Procédé Fordos et Gelis.* — L'iode mise en présence d'un cyanure alcalin le décompose pour donner un iodure alcalin correspondant et de l'iodure de cyanogène incolore. La solution d'iode se décolore tant qu'il y du cyanure indécomposé, et un léger excès d'iode donne au mélange une teinte jaune. La réaction est la suivante :



Par suite, deux atomes d'iode correspondent à une molécule de cyanure ou à une molécule d'acide cyanhydrique.

Pour doser l'acide cyanhydrique libre, il faut d'abord le transformer en cyanure par addition d'un léger excès de potasse, excès qui sera ensuite transformé en bicarbonate par affusion d'eau carbonique.

GUÉRIN (1905) a proposé l'emploi d'une solution de borate de soude à 3 p. 100, qu'il ajoute à l'eau de laurier-cerise : on évite ainsi la saturation par l'alcali et toutes ses causes d'erreur :



Le moindre excès d'iode suffit pour faire apparaître la réaction finale.

Ce procédé est peu employé.

On peut encore signaler le procédé de ROSENTHALER (1910).

c) *Dosage colorimétrique.* — E. DURIEU (1902) a indiqué un procédé de dosage colorimétrique : il s'appuie sur la propriété que possède l'acide picrique (trinitrophénol) de donner une coloration rouge pourpre au contact du cyanure de potassium, par formation d'isopurpurate de potassium : $\text{C}^{16}\text{H}^4\text{KN}^5\text{O}^2$.

Il opère par comparaison. On prend 5 cm³ d'eau de laurier-cerise nouvelle à 0,50 gr. d'acide cyanhydrique pour 1000, V gouttes de soude au cinquième et 2 cm³ de solution d'acide picrique à 1 p. 100.

Une coloration jaune apparaît peu à peu, puis vire au pourpre.

Dans un deuxième tube, on opère de la même façon avec l'eau à titrer et on compare les teintes ainsi obtenues. On ramène à égalité de teinte en ajoutant de l'eau avec une burette graduée, soit à l'eau de laurier-cerise type, soit à l'eau à titrer.

On a ainsi le titre de cette eau et la quantité d'eau nécessaire pour la ramener au titre normal.

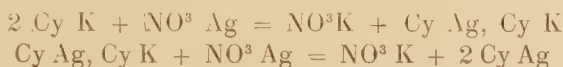
Nous pensons qu'il y aurait avantage à faire une solution bien titrée d'acide cyanhydrique, qui servirait de solution de comparaison.

d) *Méthodes de dosage au cyanure d'argent.* — Ces méthodes reposent sur la formation de cyanure d'argent insoluble quand on met en présence un cyanure alcalin et un excès de nitrate d'argent.

DOSAGE PONDÉRAL. — Ce fut un des premiers employés ; il n'est plus utilisé en pharmacie, bien que C. GLUCKSMANN (1894) l'ait encore conseillé et modifié.

DOSAGES VOLUMÉTRIQUES. — Ce sont les procédés les plus courants actuellement et les seuls adoptés dans les pharmacopées. Le premier en date est le procédé de LIEBIG (1851).

Procédé Liebig. — Lorsqu'on fait agir du nitrate d'argent sur une solution de cyanure de potassium, il se forme d'abord un sel soluble (cyanure double d'argent et de potassium, Cy Ag, Cy K); en présence d'un excès de nitrate d'argent, ce sel est décomposé et donne un précipité de cyanure d'argent insoluble, qui permet de contrôler la fin de la réaction :



Ainsi, à 170 de nitrate d'argent correspond $2 \times 17 = 34$ d'acide cyanhydrique.

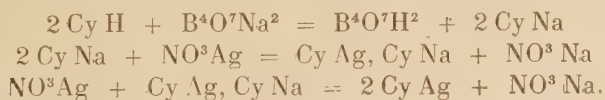
Ce cyanure double se forme même en présence de chlorures, bromures et iodures alcalins, qui ne gênent pas la réaction.

Pour effectuer le dosage, on commence par saturer la solution avec de la soude, puis on verse goutte à goutte une solution de nitrate d'argent N/10 jusqu'au louche persistant. Chaque cm^3 de la solution argentique correspond à 0,0054 d'acide cyanhydrique. On a cru rendre plus perceptible la fin de la réaction en ajoutant à l'eau distillée quelques gouttes d'une solution de chlorure de sodium.

La méthode de Liebig est encore appliquée avec sa formule primitive par un certain nombre de pharmacopées étrangères. La PHARMACOPÉE ESPAGNOLE (1905, p. 78) indique à ce sujet :

« Placez dans un vase à précipité 50 grammes de cette eau, 40 gouttes de solution de potasse à 10 pour 100, 0,10 de chlorure de sodium et 5 d'alcool à 90° ; versez peu à peu dans le mélange, avec la burette graduée en dixièmes de centimètre cube, la solution déci-normale d'azotate d'argent, jusqu'à trouble blanc persistant. »

GUÉRIN (1905) propose, pour éviter l'apport d'un trop grand excès d'alcali, de remplacer la solution de soude par une solution de borate de soude à 3 p. 100 ; les réactions deviennent :



La méthode de Liebig, sans doute « une des meilleures qui aient

été proposées pour le dosage titrimétrique de l'acide cyanhydrique libre ou combiné, n'est pas elle-même exempte d'objections. » G. DENIGÈS (1913, p. 768).

Le premier reproché à lui adresser est la nécessité absolue d'opérer dans un milieu chimiquement neutre. LEXTREIT (1899) indiquait bien d'employer à cet effet une solution de bleu C⁴B, virant au rouge en présence d'un léger excès d'alcali. Mais cette neutralité rigoureuse n'empêche pas le cyanure d'argent de former un dépôt grumeleux que dissout difficilement le cyanure alcalin en excès ; aussi la fin de la réaction est-elle peu nette.

L'addition de chlorure ou de bromure alcalin, indiquée par quelques pharmacopées pour accuser la fin de la réaction, n'offre aucun avantage ; les chaleurs de formation des chlorure et bromure d'argent étant inférieures à celle du cyanure d'argent, les halogénures correspondants ne peuvent être utilisés comme réactifs indicateurs, puisque, en leur présence ou en leur absence, il ne se forme jamais que du cyanure argentique comme précipité permanent (DENIGÈS, 1895).

L'iodure d'argent au contraire, ayant seul une chaleur de formation supérieure à celle du cyanure, doit seul être employé comme réactif indicateur, à la condition d'opérer en milieu fortement ammoniacal, ce qui assure à la réaction finale son maximum de netteté en insolubilisant l'iodure d'argent.

C'est sur ce principe que G. DENIGÈS devait établir un nouveau procédé de dosage.

Procédé Denigès. Pour éviter la précipitation de l'hydrobenzamide que provoquait la présence de l'ammoniaque, G. DENIGÈS (1894) additionnait l'eau de laurier-cerise (100 cm³) de 5 cm³ d'alcool. Il y substitua (1895) X à XV gouttes de lessive des savonniers qui suffisaient pour retarder d'au moins une demi-heure la formation d'hydrobenzamide. Voici comment sa méthode est exposée dans la 4^e édition de son *Précis de Chimie analytique* (p. 773).

« On mettra dans un vase de Bohême 100 cc. d'eau de laurier-cerise à titrer, 10 à 15 gouttes de lessive de soude, 10 cc. d'ammoniaque, 1 cc. de I K (1) et de l'azotate d'argent N/10 jusqu'à opalescence persistante.

Le nombre *n* de centimètres cubes de liqueur argentique employé, multiplié par 0 gr. 0054, donne la dose de HCN contenue dans 100 cc. du produit essayé. »

(1) Solution à 10 %.

EM. BOURQUELOT (1901) proposa cette méthode à la commission de rédaction du Codex pour le dosage de l'eau de laurier-cerise. MARIDET (1903) en faisait valoir les avantages. M. BRIDEL (1907) conseilla de réduire le volume de la prise d'essai à 25 cm³.

Le Codex de 1908 indique en effet :

« Versez 25 centimètres cubes d'eau distillée de laurier-cerise dans un vase à saturation de 150 centimètres cubes de capacité ; ajoutez 75 centimètres cubes d'eau distillée, dix gouttes de lessive de soude, 10 centimètres cubes d'ammoniaque (1) et dix gouttes d'une solution d'iodure de potassium au cinquième ; puis, au moyen d'une burette divisée en dixièmes de centimètre cube, laissez couler goutte à goutte, et en agitant convenablement, la solution d'azotate d'argent jusqu'à ce qu'il se produise une opalescence persistante. »

Lisez alors sur la burette le nombre de divisions, c'est-à-dire de dixièmes de centimètre cube, de la solution argentique employée et multipliez, ce nombre par 4. Le produit, multiplié par 0,00054 donne la quantité d'acide cyanhydrique contenue dans 100 centimètres cubes de l'eau de laurier-cerise essayée. »

Les modifications (II. RIBAUT 1910¹), qui ont été proposées depuis n'ont aucun intérêt, et ce procédé, avec sa simplicité et sa grande exactitude, est bien supérieur à ceux adoptés par les pharmacopées étrangères pour le dosage de l'acide cyanhydrique total dans les eaux distillées de laurier-cerise et d'amande amère.

Le titre de l'eau de laurier-cerise en acide cyanhydrique total a été fixé par la CONFÉRENCE INTERNATIONALE DE BRUXELLES (1902), à 1 gramme pour 1000 centimètres cubes (tableaux XIV et XV).

Il est rare cependant que ce titre soit exactement obtenu à la fin de la préparation : le plus souvent, il sera trop faible ou trop fort.

S'il est trop faible, l'opération est à recommencer. La PHARMACOPÉE ANGLAISE (1898, p. 43) indique à ce propos d'ajouter une solution titrée d'acide cyanhydrique pour obtenir le titre officiel. A notre avis, une eau ainsi obtenue ne répondrait plus aux caractères d'une préparation officinale, car on modifie les proportions d'essence et d'acide cyanhydrique.

Si le titre est trop élevé, et c'est le cas le plus fréquent, il faudra ramener l'hydrolat au titre normal par addition d'eau distillée. La

(1) Exactement mesurés.

PHARMACOPÉE SUISSE (1907, p. 50) prescrit un mélange de 1 p. d'alcool dans 19 p. d'eau pour maintenir l'aldéhyde benzoïque en dissolution.

Pour évaluer la proportion d'eau distillée qu'il faut ajouter, « multipliez le poids d'eau de laurier-cerise recueillie par le nombre de milligrammes d'acide cyanhydrique contenu dans 100 grammes de cette eau et divisez le produit par 100 : le quotient représente la quantité totale d'eau de laurier-cerise au titre normal que l'on doit obtenir après l'addition de l'eau distillée. Ajoutez, en conséquence, un poids d'eau distillée égal à la différence entre cette quantité et la quantité d'eau de laurier-cerise recueillie. » (CODEX 1908, p. 207).

B. — DOSAGE DE L'ACIDE CYANHYDRIQUE LIBRE ET COMBINÉ

Aucun des procédés précités ne permet d'évaluer la quantité d'acide cyanhydrique libre et combiné contenu dans une eau de laurier-cerise. Cette détermination est cependant d'une grande importance pratique (L. HENRARD 1909).

Quelques pharmacopées étrangères ont évité cette omission et la PHARMACOPÉE SUISSE (1907, p. 51) indique :

« Si l'on ajoute à 10 cm³ d'eau de laurier-cerise, acidifiés par l'acide nitrique, 0,8 cm³ de liqueur déci-normale de nitrate d'argent et qu'on filtre, une nouvelle addition de nitrate d'argent ne doit pas produire de trouble dans le liquide filtré », ce qui correspond à 0,216 gr. d'acide cyanhydrique libre par litre.

Les PHARMACOPÉES ALLEMANDE et NÉERLANDAISE signalent le même essai pour l'eau d'amande amère.

DE MYTTENAERE (1910) préfère avec juste raison, pour le dosage de l'acide cyanhydrique libre, la méthode de Charpentier-Volhard. Connaissant l'acide cyanhydrique total, il sera facile de connaître alors l'acide cyanhydrique combiné.

Les pourcentages donnés à ce sujet par quelques pharmacopées étrangères et les auteurs qui se sont occupés de cette question ont été indiqués précédemment.

Les écarts que l'on observe dans ces chiffres résultent probablement des quantités variables d'aldéhyde et d'acide cyanhydrique mises en présence. DE MYTTENAERE utilise, dans ses recherches, des solutions équimoléculaires d'aldéhyde benzoïque et d'acide cyanhydrique, constitution à laquelle devrait répondre, théoriquement, l'eau distillée de laurier-cerise. Celle de la PHAR-

MACOPÉE SUISSE peut avoir une constitution très voisine de celle qu'indique la théorie, puisque toute l'aldéhyde est solubilisée (addition d'alcool). Elle s'éloigne, par contre, de la constitution de l'eau de laurier-cerise du Codex français, qui élimine l'essence non dissoute. Or, si la quantité d'acide cyanhydrique combiné dépend de la quantité d'aldéhyde mise en réaction, la solubilité de cette dernière dépend aussi de la richesse de l'hydrolat en acide cyanhydrique (A. ASTRUC et A. JUILLET 1913). Il s'ensuit que le titre d'une eau de laurier-cerise en acide cyanhydrique libre et combiné ne peut être uniformisé (comme l'a été le titre en acide cyanhydrique total), que si le mode de préparation de cet hydrolat est le même pour toutes les pharmacopées.

Par conséquent, si le prochain Codex maintient le mode actuel de préparation ou le modifie, le titre qui sera exigé pour l'acide cyanhydrique libre et combiné devra être fixé, non d'après les données des pharmacopées étrangères, mais bien d'après les résultats qui auront été fournis par l'étude spéciale des eaux ainsi préparées.

C. — DOSAGE DE L'ALDÉHYDE BENZOÏQUE

Du fait qu'une eau de laurier-cerise normale renferme environ 0,80 gr. d'acide cyanhydrique combiné et que cette quantité est proportionnelle à la quantité de benzaldéhyde mise en œuvre (DE MYTTENAERE 1912), le dosage de l'acide cyanhydrique libre ou combiné permet déjà d'estimer si la quantité d'aldéhyde dissoute dans l'eau est normale.

Mais, pour obtenir des résultats plus précis, un dosage direct de l'aldéhyde s'impose. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées: La méthode de DENNER (HENRARD 1909) modifiée par H. HERISSEY (1906²), et qu'avec A. ASTRUC j'ai légèrement complétée, donne des résultats suffisants (A. ASTRUC et A. JUILLET 1913).

Ce procédé utilise la réaction de la phénylhydrazine sur l'aldéhyde benzoïque, réaction qui conduit à la formation de la phénylhydrazone correspondante.

Le réactif de Denner est obtenu avec :

Phénylhydrazine fraîchement redistillée.....	1 cm ³
Acide acétique cristallisable.....	0,5 »
Eau distillée	q. s. p. 100 »

Il conviendra d'augmenter fortement les proportions de réactif prescrites d'ordinaire, celles-ci étant trop faibles, comme nous

l'ont montré de nombreux essais. Enfin, comme l'a indiqué G. DENIGÈS (1912), ce réactif sera additionné de II gouttes de So^3NaII par 10 cm^3 , pour en assurer la conservation. Le dosage sera effectué comme il suit :

Dans une fiole conique à fond plat, on verse, et en suivant exactement l'ordre indiqué, 10 cm^3 d'eau de laurier-cerise, 50 cm^3 d'eau distillée et 25 cm^3 de réactif de Denner (l'addition de l'eau doit précéder celle du réactif pour éviter la formation trop brusque de l'hydrazone). Le vase, recouvert d'une lame de verre, est alors maintenu sur le bain-marie bouillant pendant 30 minutes. La cristallisation de l'hydrazone commence à s'effectuer sous forme de fines houppes blanches : on la laisse se poursuivre pendant 24 heures à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire. On recueille alors les cristaux sur un filtre préalablement séché et taré et on les lave sur l'entonnoir avec 20 cm^3 d'eau distillée. Après dessiccation de 48 heures sous la cloche à vide sulfurique, suivie d'un maintien de 20 minutes à l'étuve à 80°, le filtre est pesé dans un pèse-filtre.

Le poids obtenu multiplié par 0,54 donne le poids d'aldéhyde benzoïque par litre.

TIFFENEAU (1914) indique un nouveau procédé de dosage basé sur l'incompatibilité que présente la *mélubrine* (dérivé sodique de l'amino-antipyrine méthane sulfonique) avec les aldéhydes aromatiques en général.

Une solution aqueuse ou faiblement alcoolique d'aldéhyde benzoïque donne, quand on la met en contact avec la *mélubrine*, un louche, puis des paillettes cristallines jaunâtres de benzilidène amino-antipyrine (1). Cette réaction a lieu même en présence de sirops; d'autre part elle est totale, et l'auteur en déduit le procédé de dosage suivant : *

« 30 cm^3 de l'eau examinée sont additionnés d'une solution de 1 gr. de *mélubrine* dans 3 cm^3 d'eau. Après quelques minutes, le mélange limpide commence à se troubler ; peu après, les flocons cristallins apparaissent. Après deux jours, la réaction est complètement terminée ; les paillettes cristallisées sont recueillies sur un filtre ; on lave, on sèche et l'on pèse. On a obtenu ainsi 0,277 de benzilidène aminopyrine correspondant à 0,1009 d'aldéhyde benzoïque. 100 cm^3 d'eau de laurier-cerise contiennent donc 0,336 de benzaldéhyde. »

(1) Avec l'aldéhyde cinnamique il se forme, dans les mêmes conditions, la cinnamylidène amino-antipyrine.

IV. Substitutions et falsifications

A. — SUBSTITUTIONS

Les difficultés que rencontre le praticien pour conserver à l'eau de laurier-cerise son titre en acide cyanhydrique ont conduit, depuis longtemps, les pharmacologistes à chercher un produit similaire qui pût être obtenu à toute époque de l'année ou préparé extemporanément avec une grande facilité.

Les formules indiquées sont très différentes. De toutes les substitutions proposées et adoptées, l'eau d'amande amère est la plus importante. Les tableaux I et XV indiquent les pharmacopées pour lesquelles cette substitution est admise ou imposée ou qui emploient simultanément l'un ou l'autre hydrolat.

L'eau d'amande amère n'a été inscrite officiellement dans notre pharmacopée que dans l'édition de 1837 (p. 315). MIALHE avait conseillé cet hydrolat dans le but d'obtenir un titre plus constant. FAURY (1837) repoussait, avec P.-A. CAP, cette interprétation, la richesse des amandes amères en principes cyanhydriques subissant les mêmes fluctuations que les feuilles de laurier-cerise. CAP doutait même que la constitution de ces deux hydrolats fût identique.

J. LIEBIG et F. WOEHLER (1837) proposaient une préparation extemporanée dont ils indiquaient ainsi la formule :

Amandes douces, 2 gros ; faites une émulsion de une once avec eau et sucre, q. s. Dissolvez dans cette colature 17 g. d'amygdaline.

« Nous avons la conviction, ajoutaient-ils, que sous cette forme, ce médicament peut s'obtenir partout de la même efficacité et de la même qualité. »

Cette formule quelque peu fantaisiste fournissait sans doute une solution équimolaire d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque, mais combien différente de la composition d'une eau distillée.

MERAT et DE LENS (1833, V, p. 156) conseillaient de préparer avec l'essence des solutions aqueuses (1 goutte par 30 grammes d'eau) et des oléo-saccharures. FAURY (1837) faisait la même proposition, sévèrement critiquée d'ailleurs par P.-A. CAP.

La PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS (1905) emploie une solution aqueuse d'essence d'amande amère (voy. p. 69).

Ces préparations étant trop éloignées de la constitution des hydrolats cyanhydriques, différents auteurs ont proposé l'emploi de solutions d'acide cyanhydrique (HAVASSE 1896), d'autres ont donné des formules de mélanges plus ou moins complexes, dont une mérite d'être citée :

P. H. WIRTH (1911) applique les propriétés stabilisatrices des acides minéraux vis-à-vis de la benzaldéhyde cyanhydrine. On dissout 20 grammes de benzaldéhyde dans 250 cm³ d'alcool fort que l'on mélange ensuite avec 500 cm³ d'une solution de CyH à 1 %. On verse goutte à goutte une solution alcaline étendue jusqu'à virage au rouge de la phénophtaléine, puis 50 cm³ de solution normale d'acide sulfurique. Le volume est alors porté à un litre.

En mélangeant 1 p. de cette liqueur avec 4 p. d'eau distillée, on obtient une eau de laurier-cerise artificielle très stable.

Ces substitutions ne sauraient être admises. Si des pharmaciens ont pu souhaiter autrefois l'emploi de telles substitutions, c'était dans le but louable de donner aux hydrolats cyanhydriques un titre constant et une uniformité que des procédés de dosage inconnus ou imparfaits ne leur permettaient pas de réaliser. Mais rien ne justifie aujourd'hui l'emploi de ces préparations, et les arguments qui ont été exposés précédemment pour protester contre l'emploi de ces hydrolats artificiels seraient à rappeler ici.

Quant à l'eau distillée d'amande amère, ses avantages sont presque nuls. Elle est moins agréable que l'eau de laurier-cerise, et ses altérations sont, pour le moins, aussi rapides. Rien ne permettant d'identifier absolument ces deux hydrolats, et l'eau de laurier-cerise étant seule inscrite à notre pharmacopée officielle, cet argument doit suffire pour faire considérer comme une falsification l'emploi d'eau d'amande amère au lieu et place de notre eau distillée de laurier-cerise.

B. — RECHERCHE DES FALSIFICATIONS

On doit considérer comme falsifications de cet hydrolat : l'eau d'amande amère, les solutions d'acide cyanhydrique, les solutions d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque, que ces liquides soient substitués totalement ou simplement mêlés sous divers prétextes à l'hydrolat officinal.

a) *Eau d'amande amère.* — C'est une falsification très difficile à déceler.

On a d'abord conseillé l'ammoniaque (WELTMANN 1840), qui donnait rapidement un trouble intense avec l'eau d'amande amère ; l'eau de laurier-cerise troublait plus lentement. Mais WEBER (1844) obtenait des résultats absolument contraires. FRAISSE (1864) expliquait enfin ces réactions communes par la formation d'hydrobenzamide, leur intensité variant avec la teneur de l'hydrolat en aldéhyde benzoïque.

Pour ASCHOFF (d'après WEBER), le sulfate de quinine (5 centigrammes) ne donne une masse solide qu'avec l'eau de laurier-cerise (XXX gouttes).

LEPAGE et PATROUILLARD ont conseillé le chlorure d'or, donnant avec l'eau de laurier-cerise une coloration jaune persistante ; cette coloration disparaît en 7 à 8 heures, avec l'eau d'amande amère.

L'odeur plus agréable de l'eau de laurier-cerise est en réalité le caractère le meilleur et le plus constant.

b) *Solution d'acide cyanhydrique.* — Ce serait une falsification très fréquente : l'eau de laurier-cerise est alors remplacée par une simple solution d'acide cyanhydrique.

Le procédé de dosage du Codex de 1908 ne permet pas de déceler la fraude. Par contre, la quantité d'acide cyanhydrique libre étant égale à celle de l'acide cyanhydrique total, cet essai à lui seul démasque la falsification. Enfin, on n'a pas de précipité par le réactif de Denner (absence d'aldéhyde benzoïque).

c) *Solution d'acide cyanhydrique et de nitrobenzine.* — Signalée par MAISCH (1858) comme falsification de l'essence d'amande amère, la nitrobenzine, ou *essence de mirbane*, est également employée pour fabriquer, avec des solutions titrées d'acide cyanhydrique, des eaux de laurier-cerise frauduleuses.

La réaction de DRÄGENDORF (1864) est difficilement applicable (1).

Le réactif de Viron donne, en présence de solutions cyanhydriques de nitrobenzine, un précipité vert grisâtre au lieu de la coloration brune et bleue qu'il présente avec l'eau de laurier-cerise.

A. ASTRUC (1912) conseille, pour cette recherche, d'éliminer l'acide cyanhydrique par le nitrate d'argent après avoir neutra-

(1) La nitrobenzine en présence de sodium brunit et abandonne un magma brun foncé : l'essence d'amande amère dans les mêmes conditions donne un précipité blanc et floconneux.

lisé : on traite la liqueur filtrée par le chloroforme, qui s'empare de la nitrobenzine. Le résidu qu'il abandonne par évaporation est repris par quelques gouttes d'alcool : on y ajoute un peu d'acide chlorhydrique et un morceau de zinc. La nitrobenzine, réduite à l'état d'aniline par l'hydrogène naissant, donnera par l'hypochlorite de soude une coloration violet rouge.

d) *Solution d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque.* — Cette falsification est assez facilement reconnue par le rapport entre l'acide cyanhydrique libre et combiné, ou par le titrage de l'aldéhyde benzoïque, si la solution n'est pas équimoléculaire.

Mais il n'est pas possible, dit DE MYTTENRE (1910), par le titrage de l'acide cyanhydrique ou par celui de l'aldéhyde, de reconnaître une eau de laurier-cerise vraie d'une eau fabriquée de toutes pièces ou renforcée par un mélange rationnel d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque.

Cet auteur indique alors comme réactif distinctif une solution de *Rouge Congo* : 1 goutte de cette solution hydro-alcoolique, ajoutée à 5 cm³ d'eau de laurier-cerise, donne une teinte rouge claire avec l'eau officinale, une teinte bleue violacée avec les eaux artificielles. Cette dernière serait due aux traces d'acide benzoïque qui accompagnent toujours la benzaldéhyde commerciale.

Mais la benzaldéhyde de l'eau de laurier-cerise pouvant renfermer elle aussi, par suite d'oxydation, des traces de cet acide, il s'ensuit que cette réaction ne peut être absolument probante.

FROMM (1897) a indiqué une méthode basée sur la recherche des composés chlorés, impuretés fréquentes dans l'aldéhyde benzoïque commercial.

SIEGFRIED (1911) conseille encore une réaction différentielle au bisulfite de soude. On traite 5 cm³ de l'eau suspecte par un même volume de solution de bisulfite de soude (solution de la PHARMACOPÉE SUISSE). Après quelques minutes de repos, on percevra une fine odeur étherée : l'odeur sera nulle ou faible, si l'eau est un mélange d'acide cyanhydrique et de benzaldéhyde.

e) *Dilution d'une eau officinale par de l'eau distillée et renforcement par une solution d'acide cyanhydrique.* — D'après L. HENRARD (1909), cette falsification est la plus fréquente. Le seul procédé exact permettant de la déceler est la détermination des proportions respectives d'acide cyanhydrique et d'aldéhyde benzoïque contenues dans l'eau en expérience.

La valeur du rapport $\frac{\text{benzaldéhyde}}{\text{acide cyanhydrique}}$ est théoriquement 3,93.

Supérieur à cette valeur, il indique des pertes en acide cyanhydrique au cours de la préparation; mais inférieur à 3,93 il révèle une falsification, soit par soustraction d'essence, soit par dilution d'une eau officinale et renforcement par une solution d'acide cyanhydrique.

Cependant, des conditions défectueuses de préparation influent sur ce rapport : des pertes en acide cyanhydrique peuvent se produire et une certaine quantité d'aldéhyde benzoïque fera souvent défaut, par suite de la filtration prescrite par certaines pharmacopées.

Ce rapport est donc susceptible de présenter des variations d'ordre normal et, par ce seul fait, cet essai perd de sa valeur.

Il sera bon de joindre à cette méthode de recherche la détermination des quantités d'acide libre et combiné, l'acide cyanhydrique libre devant se trouver en excès dans des eaux ainsi frelatées.

L'importance et la fréquence de ces falsifications, les avantages que présente pour leur recherche la détermination des quantités d'acide cyanhydrique libre et combiné, viennent à l'appui du vœu exprimé p. 118 pour que le Codex indique, dans sa prochaine édition, une méthode de dosage de l'acide cyanhydrique libre ou de l'acide cyanhydrique combiné, et précise leurs proportions respectives dans l'eau distillée de laurier-cerise.

V. Incompatibilités de l'eau de laurier-cerise

L'eau de laurier-cerise présente des incompatibilités souvent très graves, soit par la formation de composés toxiques, soit par la précipitation des principes que l'on y a dissous.

Dans le premier groupe prend place le calomel ; dans le second, les alcaloïdes, leurs sels et certains sels de métaux alcalins.

a) *Calomel*. — Les préparations à base de calomel et d'une eau cyanhydrique prennent une couleur gris noirâtre et un goût styptique intolérable, tandis qu'elles acquièrent, selon certains

auteurs, une toxicité élevée (1). Cette incompatibilité a été tour à tour observée dans les potions, les loochs, les biscuits à base de calomel et d'eau de laurier-cerise ou d'amande amère.

Signalée pour la première fois par SCHEELE, puis par BUCHNER (1820), elle fut étudiée à plusieurs reprises, et la raison de la toxicité est encore discutée.

Les réactions qui ont lieu sont, en effet, assez complexes et semblent aboutir à la formation de mercure métallique, de cyanure de mercure, d'acide chlorhydrique et de bichlorure de mercure.

E. REGIMBEAU (1829) arrivait aux mêmes conclusions que SCHEEL et BUCHNER, en admettant la formation d'acide chlorhydrique, de cyanure mercuriel et d'un précipité de mercure métallique. DESCHAMPS (1839) ajoute, à ces produits de décomposition, du bichlorure de mercure, du chlorhydrate d'ammoniaque et une matière organique qu'il n'a pu isoler. C'est une conception analogue qui est donnée par MIALHE (1843) et PRENLELOUP (1844).

BUSSY et BUIGNET (1863) donnèrent une nouvelle interprétation de ces phénomènes, et ne retrouvant dans les produits d'évaporation de mélanges de calomel et d'acide cyanhydrique, que du sublimé, ce sel de mercure seul devait, à leur avis, être cause des phénomènes d'intoxication observés.

Cette interprétation est d'ailleurs formellement contredite par FOUQUET (1889). S'appuyant sur des principes de calorimétrie, cet auteur montrait comment l'interprétation de Bussy et de BUIGNET était due à la technique même de leurs recherches; à son avis, la formation de cyanure de mercure est indéniable, la formation du sublimé n'étant qu'une des phases de la réaction. C'est à cette conception qu'aboutissait CHEYNET (1892). PATEIX, BLAREZ et TELMON (1895) ont admis, eux aussi, la fixation d'une partie de l'acide cyanhydrique à l'état de cyanure de mercure.

Cette opinion semble bien prévaloir.

Quoi qu'il en soit, le calomel ne doit jamais être associé à l'eau

(1) Un cas bien connu d'empoisonnement par une potion cyanhydrique au calomel survint à Montpellier en 1842. Un enfant fut empoisonné après absorption de la première cuillerée à café de la potion suivante: Eau de cerises noires 120 gr.; Sirop de tolu 30 gr.; Myrrhe 1 gr.; Calomel 1 gr.; Laudanum III gouttes.

L'eau de cerises noires avait été remplacée par une quantité égale d'eau de laurier-cerise. Mais il paraît bien résulter du rapport des experts E. RENÉ et VALHÉ que cette intoxication doit être attribuée au titre très élevé de l'eau de laurier-cerise qui avait été employée. (*Gazette médicale de Montpellier*, nos 13, 14, 15, 1842.)

de laurier-cerise ; la toxicité du mélange est très probable, et l'aspect désagréable, le goût de ces préparations suffiraient à en condamner l'emploi.

b) *Alcaloïdes et sels d'alcaloïdes.* — L'incompatibilité la première connue est celle des *sels de morphine*.

MAISCH (de Philadelphie) l'indiquait en 1871 et en 1890 avec les cyanures alcalins, mais ne la constatait que dans les eaux de laurier-cerise obtenues artificiellement ou traitées par la magnésie. La morphine était précipitée à l'état d'alcaloïde libre. PATROUILLARD (1891) observait, par contre, une action de l'eau de laurier-cerise officinale identique à celle des cyanures alcalins.

La question était en elle-même particulièrement complexe, si on en juge du moins par la diversité des interprétations dont elle a été l'objet.

La cause de cette incompatibilité est des plus discutées. Pour KOTTMAYER (1888), ce serait, comme l'avait dit MAISCH, l'alcalinité des eaux préparées ou clarifiées avec la magnésie qui précipiterait la morphine ; pour WARNECKE (1889), l'alcalinité du verre en serait la cause initiale ; SALZER (1890) l'attribue au cyanure d'ammonium normal dans l'eau de laurier-cerise, REUTER (1889) à la lumière, L. HENRARD (1909) à l'aldéhyde benzoïque.

La nature du précipité est aussi différemment interprétée. LITTERSCHIED le croit constitué par de l'ammoniaque et de l'aldéhyde benzoïque, DENNER (1888) par de l'oxidomorphine formée sous l'action de la lumière.

Les procédés destinés à éviter cette incompatibilité sont moins variés. DENNER conseille l'emploi de flacons opaques. NEUSS (1888) préfère acidifier l'hydrolat avec XX gouttes d'acide chlorhydrique par 20 gr. de soluté.

POUR DE MYTTENAERE (1910), aucune des raisons invoquées jusqu'ici n'est acceptable ; « la précipitation des sels de morphine de leurs solutions dans les eaux de laurier-cerise ou d'amandes amères est due aux traces de cuivre que renferment ces produits », comme paraissent bien le prouver les essais qu'il a entrepris. Ainsi, le cuivre s'observe toujours dans les eaux de laurier-cerise précipitant les sels de morphine. Par contre, les solutions préparées avec ces sels et des macérations de feuilles de laurier-cerise faites dans des vases de porcelaine, ne présentent aucune altération : l'eau de laurier-cerise acquiert au plus haut titre ce caractère quand elle séjourne sur des rognures de cuivre, et le perd si on la redistille dans un appareil en verre.

DACLIN a signalé une incompatibilité analogue avec le *chlorhydrate de cocaïne* : les solutions étendues louchissent et donnent un précipité quand la solution est concentrée. Cette incompatibilité disparaît par addition d'eau de chaux. Le précipité serait de la cocaïne pure (BARILLÉ 1905).

BARILLÉ indique d'ailleurs la même incompatibilité avec l'*ergotinine*, l'*atropine*, la *pilocarpine*, la *spartéine* solubilisées par un acide. L'*ésérine* donne une coloration rosée.

P. GRÉLOT (1914) donne de ces phénomènes une nouvelle interprétation.

Si on met en présence du chlorhydrate de cocaïne et du cyanure de potassium, il se forme un précipité abondant, cristallin, ne renfermant plus de trace de chlore. Par contre, ce métalloïde se retrouve dans la solution ; il y aurait donc une réaction exprimée par la formule :



C'est ce qui se passera dans une eau artificielle préparée avec du cyanure de potassium et de l'acide tartrique et dans laquelle tout le cyanure n'aura pas été décomposé par l'acide, ou dans une eau de laurier-cerise traitée par une petite quantité de magnésie. Mais un excès d'alcali ou un excès d'acide, en redissolvant l'alcaloïde, évitera la précipitation.

En conséquence, « les cyanures alcalins et alcalino-terreux précipitent les alcaloïdes à l'état de liberté de leurs solutions salines ; la présence d'un excès d'alcali libre empêche la précipitation. »

L'aldéhyde benzoïque n'intervient pas dans ces phénomènes de précipitation.

L'action du cuivre, indiquée par DE MYTTEAERE, serait due au cyanure de cuivre formé par l'acide cyanhydrique de l'eau réagissant sur ce métal. Toutefois, le cuivre n'est pas le seul métal ayant ces propriétés : le zinc, le plomb se comportent de même.

De l'étude des précipités provoqués par la présence de ces métaux, l'auteur conclut qu'ils sont constitués par l'alcaloïde, l'acide cyanhydrique et le métal ; l'acide constituant le sel d'alcaloïde a disparu, et il est possible qu'il existe ici de véritables combinaisons, peu stables, établies entre le métal, l'alcaloïde et l'acide cyanhydrique, combinaisons dans lesquelles l'alcaloïde jouerait (suivant l'hypothèse de l'auteur) le rôle de l'ammoniaque dans les cyanures métalliques ammoniacaux.

Or, il est à remarquer que l'eau de laurier-cerise a été conseillée parfois pour la préparation de solutions pour injections hypodermiques : le FORMULAIRE DES HÔPITAUX MILITAIRES (1907,

p. 216) prescrit l'addition de 1 : 5 d'eau de laurier-cerise à ces solutés, pour éviter leur contamination (ce qui est loin d'être justifié).

Aussi, devant les graves inconvénients que présentent les solutions de sels d'alcaloïdes dans cet hydrolat, *l'emploi de l'eau de laurier-cerise pour la préparation des solutés injectables doit être formellement proscrit.*

c) *Sels alcalins.* — LABAT (1913) a signalé, avec l'arrhénal et le cacodylate de soude dissous dans cet hydrolat, la formation d'un précipité jaunâtre, floconneux ou grumeleux ; la liqueur surnageant reste trouble. L'aldéhyde benzoïque en solution aqueuse produit le même phénomène.

REDDÉ (1913) conseille d'additionner ces solutés avec de l'acide citrique (0,5 gr. d'acide citrique pour 1 gr. d'arrhénal). Cet auteur a d'ailleurs observé un abaissement du titre de l'eau de laurier-cerise, avec précipité jaunâtre, par addition de *bicarbonate*, *borate* et *benzoate de soude* (1 p. 1000).

d) Enfin, il suffit de rappeler ici l'incompatibilité que présente cet hydrolat avec la *mélubrine*, ainsi que nous l'avons signalé précédemment à propos des dosages de l'aldéhyde benzoïque.

VI. Altérations (1)

L'eau de laurier-cerise est de conservation très difficile, surtout par affaiblissement de son titre en acide cyanhydrique. Les travaux auxquels donnèrent lieu les altérations de cet hydrolat sont si nombreux et se contredisent avec tant de fréquence qu'il est nécessaire de les grouper pour en faire l'exposé.

Pour certains auteurs, cette altération n'est pas à redouter. CAP (voy. FAURY 1837), PATON (1838), BUIGNET (1861) auraient conservé pendant plusieurs mois et plusieurs années cet hydrolat sans y constater de modification sensible. MAYET (1862) ajoutait même que « l'eau distillée de laurier-cerise conservée pendant un an dans un flacon en vidange et débouché, n'a indiqué aucun changement appréciable dans la quantité d'acide cyanhydrique » ;

(1) La constitution de cet hydrolat, les particularités qui caractérisent ses altérations m'ont mis dans la nécessité d'en faire une étude spéciale, venant d'ailleurs compléter celle qui a été faite déjà sur les altérations des eaux distillées en général.

ces résultats étaient confirmés par ADRIAN (1862), par FRAISSE (1864). RIBAUT (1910²) dit avoir conservé durant sept mois de l'eau de laurier-cerise dans des flacons à moitié pleins, sans observer de pertes importantes au point de vue pratique. « La conservation de l'eau de laurier-cerise est, dit-il, beaucoup plus facile qu'on ne l'a prétendu quelquefois... Il suffit qu'elle soit contenue dans des récipients bien bouchés et rarement ouverts. » La benzaldéhyde cyanhydrine rendrait plus stable le titre en acide cyanhydrique. Cependant, il soupçonne l'alcalinité du verre de provoquer parfois des altérations.

CARETTE (1) a signalé qu'une eau préparée depuis 1897 n'avait présenté au titrage, treize ans après, qu'une perte de 0,09 gr. (titre primitif 0,50 de CyII pour 1000).

Ainsi, en prenant quelques précautions élémentaires, l'eau de laurier-cerise pourrait être conservée sans éprouver de pertes bien sensibles, et même, pour certains auteurs, ces précautions seraient inutiles.

Malheureusement, cette opinion est en contradiction formelle avec de nombreuses observations montrant d'une façon à mon avis irréfutable que l'eau de laurier-cerise s'altère avec la plus grande facilité et que son titre en acide cyanhydrique est des plus instables.

DESCHAMPS (1847) accuse l'acide cyanhydrique de « se métamorphoser sous l'influence de la lumière et du temps ». LEPAGE (1849) considère ces pertes d'acide cyanhydrique comme inévitables si les récipients ne sont pas complètement remplis et bouchés à l'émeri, ainsi que devait le conseiller HURAUT-MONTILLARD. CHRISTISON (voy. MAYET, 1862) constate lui aussi cette instabilité de l'eau de laurier-cerise et LÉGER a insisté à plusieurs reprises (1873, 1910) sur les pertes que présentait cet hydrolat, fût-il conservé en flacons bien remplis et même bouchés à l'émeri. MALMÉJAC (1900) observe des faits semblables ; pour M. BRIDEL (1910), les rapides altérations de l'eau de laurier-cerise sont certaines, comme le confirme plus récemment encore LENORMAND (1912).

A. ASTRUC (1911) a, dans une étude d'ensemble sur cette question, montré l'influence qu'exerçait sur l'affaiblissement du titre de cet hydrolat, le mode de fermeture, l'éclairage, le remplissage plus ou moins complet du récipient. Il résulte des observations très précises de cet auteur que l'affaiblissement du titre d'une eau

(1) Société de Pharmacie, 2, III, 1910, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [7] I, p. 317, 1910.

de laurier-cerise est rapide si le flacon, même rempli, n'a pas été bouché ; ces pertes atteignent alors jusqu'à 90,67 pour 100 d'acide cyanhydrique en cinq mois. Le flacon est-il bouché, les pertes seront d'autant plus grandes que le flacon sera moins complètement rempli et aura été plus souvent débouché. L'influence de la lumière est manifeste et les pertes qui en résultent peuvent s'élever jusqu'à 7,79 pour 100 d'acide cyanhydrique. **POUGNET (1912)** confirmait cette dernière observation en montrant l'action énergique des rayons ultra-violets sur cet hydrolat.

J'ai indiqué d'autre part (**1913**²) l'action qu'exerçaient les micro-organismes sur la stabilité de cet hydrolat.

L'altérabilité de l'eau distillée de laurier-cerise ne peut donc être mise en doute. Son titre s'abaisse, son aldéhyde benzoïque s'oxyde et les conseils qui ont été précédemment donnés pour la conservation des eaux distillées en général trouvent ici encore leur justification et leur application.

Aussi serait-il prudent, comme l'avait proposé **A. ASTRUC**, que le Codex admette pour cet hydrolat une teneur minima de 0,90 et une teneur maxima de 1 gr. par litre.

Cependant, une dernière question se pose : le titre plus ou moins élevé d'une eau de laurier-cerise a-t-il une influence réelle sur la conservation de cet hydrolat ? **MAYET (1862)**, **REBAUT (1910)** le nient absolument. **LABORDE** croit que l'eau du Codex de 1884 était plus stable que celle du Codex actuel. **LÉGER (1910)** est de l'avis contraire et *mieux vaudrait avoir des eaux concentrées que l'on diluerait à mesure de leur emploi*, comme l'avait d'ailleurs proposé **PLANCHARD (voy. MARAIS 1864)**.

C'est cette opinion qui devrait prévaloir.

Il est possible que le titre en acide cyanhydrique n'ait pas une influence directe sur la conservation, que l'eau de laurier-cerise au 1:1000 s'altère aussi vite qu'une eau à 0,50:1000. Mais là n'est pas la question.

Il faudrait d'abord obtenir des eaux beaucoup plus concentrées que les précédentes, soit en partant de feuilles jeunes, soit en augmentant leur proportion et diminuant le volume du distillat. Ces hydrolats concentrés seraient enfermés sans filtration préalable dans de petits flacons opaques, stérilisés, entièrement remplis, bien bouchés et placés à l'obscurité. Chaque flacon ne serait débouché, l'eau filtrée et titrée seulement au moment de l'emploi.

Ces eaux distillées d'un titre très élevé seraient-elles plus stables que des eaux au 1:1000 ; ce point serait à vérifier et leur composition devrait être exactement déterminée. Mais, en admettant

ici encore des pertes d'acide cyanhydrique, il est probable que cet affaiblissement ne serait pas suffisant pour rendre cette eau inutilisable, ou du moins cet état ne surviendrait qu'après un temps bien plus long que celui exigé normalement pour une altération de ce genre dans l'eau officinale au 1:1000.



Usages. — L'eau de laurier-cerise est un sédatif puissant, employé surtout dans les affections pulmonaires et asthmatiques, sous forme d'elixirs ou de potions. Elle entre dans la préparation de l'extrait fluide d'ergot de seigle et de la pâte pectorale (CODEX 1908).

CONCLUSIONS

Même en conservant les dispositions adoptées par notre pharmacopée pour les proportions de feuilles et d'eau mises en œuvre et pour le titre de cette eau distillée, la préparation doit être légèrement modifiée. Il serait à désirer, en effet, que les feuilles employées soient *aussi jeunes que possible* et que la technique de la préparation soit ainsi exposée :

« Hachez et placez rapidement dans la cucurbite les feuilles de laurier-cerise ; versez sur elles l'eau prescrite, lutez soigneusement l'appareil et distillez à feu nu en chauffant lentement et graduellement l'alambic ; recueillez l'eau dans un vase à col étroit, en évitant toute perte d'acide cyanhydrique, etc... »

[TITRE : 1° Acide cyanhydrique total : le dosage devra en être effectué très fréquemment ; le titre ne devra pas être inférieur à 0,90, ni supérieur à 1 gramme.

2° Acide cyanhydrique libre et combiné : le Codex devra en préciser et en exiger les proportions, et indiquer un mode de dosage commode et précis (méthode de CHARPENTIER-VOLHARD).

CONSERVATION : Les prescriptions indiquées pour la conservation des eaux distillées devront être, ici surtout, observées scrupuleusement.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Les dates en caractères gras ou suivies d'un * renvoient seules à l'index bibliographique.

- 1830.** — ADER (E.). Recherches aromamétriques sur l'eau distillée de fleurs d'oranger. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XVI, p. 412, 1830.
- 1830.** — ADER et QUESNEVILLE. Observations sur la laitue cultivée et son eau distillée. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XVI, p. 386, 1830.
- 1862.** — ADRIAN. De l'influence du climat et de la végétation sur la quantité d'acide cyanhydrique contenue dans l'eau distillée de Laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XLII, p. 177, 1862.
- 1833.** — ARNAUD. Note sur les préparations de l'eau de laitue. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XIX, p. 344, 1833.
- 1841.** — ANDOUARD (V.). Sur une eau de rose renfermant beaucoup de plomb et sur une falsification de l'huile volatile de roses. *Journ. de pharm. du Midi* VIII, p. 409, 1841.
- 1911.** — ASTRUC (A.). Sur la perte en acide cyanhydrique que subit l'eau distillée de laurier-cerise durant sa conservation et par traitement au noir animal. *Bull. pharm. S.-E.* XVI, 389, 1911. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] IV, p. 5, 1911.
- 1912.** — Etude sur l'eau distillée de laurier-cerise. *Bull. Doct. Pharm.* p. 116, 1912.
- 1913.** — ASTRUC (A.) et JUILLET (A.). Quelques observations sur la solubilité des constituants de l'eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7], VIII, p. 164, 1913.
- 1903.** — ASTRUC (A.) et ROBERT (J.). Sur l'emploi de l'eau distillée en pharmacie. *Répert. de pharm.* [3] XV, p. 297, 1903.

1841. — BARATEAU. Lettre adressée à M. Gay, professeur à l'école de Pharmacie de Montpellier. *Journ. de Pharm. du Midi* VIII, p. 405, 1841.
1905. — BARILLÉ. Inconvénients de l'emploi de l'eau de laurier-cerise dans les solutions pour injections hypodermiques. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXI, p. 337, 1905.
- 1913¹. — BARLADEAN (VON A.-G.). Methoden der Wasserdessillation. *Journ. Suisse de Chim. et Pharm.* LI, p. 485, 1913.
- 1913². — Aqua destillata in pharmaceutischer und medizinischer Praxis. *Journ. suisse de Chim. et Pharm.* LI, p. 645, 1913.
- 1913³. — Biologische Prüfung des destillierten Wassers auf Reinheit. *Journ. Suisse de Chim. et Pharm.* LI, p. 679, 1913.
1896. — BARNOUVIN (H.). Organismes des hydrolats et des solutions. *Thèse Pharm. sup. Paris*, 1896.
1909. — BARTHE (L.). De l'emploi des papiers réactifs pour la recherche de l'acide cyanhydrique dans le cas d'empoisonnement. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* p. 343, 1909.
1899. — BEAUVÉRIE. Hygrocrocis et *Penicillium glaucum*. *Bull. de la Soc. bot. de Lyon* 1899, cité d'après L. PLANCHON, 1900.
1897. — BECKURTZ (H. von) et FRERICHS (G.). Ueber die Bestimmung des ätherischen Oels in destillierten Wässern. *Apoth. Zeit.* XII, p. 563, 1897.
1889. — BERTHELOT (M.). Introduction à l'Etude de la Chimie des anciens et du moyen âge. Steinlen, Paris, 1889.
1907. — BERTRAND (G.). La vicianine, nouveau glucoside cyanhydrique contenu dans les graines de Vesce. *Bull. Sc. Pharm.* XIV, p. 65, 1907.
1810. — BÉZU. Extrait d'une lettre de M. Bézu, sur le souchet comestible et sur la prétendue propriété réfrigérante du charbon. *Bull. de Pharm.* II, p. 91, 1810.
1832. — BIASOLETTO (B.). Di alcune Alghe microscopiche. Trieste, 1832, cité d'après BARNOUVIN (H.), 1896.
1894. — BISBEE (D.-B.). A method of obtaining ammoniafree water. *Journ. of Analytic. and Applic. chemistry*, Août 1891, d'après *The Chemi. News* LXIV, p. 243, 1894.
1889. — BLONDEL (R.). Produits odorants des Rosiers. O. Doin, Paris, 1889.

1834. — BONNAURES. Sur la distillation. *Journ. de Pharm. du Midi* II, p. 75, 1834-35.
1908. — BOUCHER (V.). Nature des ferments solubles hydratants contenus dans les gommes. *Bull. Sc. Pharm.* XV, p. 394, 1908.
1800. — BOUILLON-LAGRANGE. Réflexions sur les réformes à faire dans les pharmacopées françaises, lues à la Société de Médecine. *Ann. de chim.* XXXIII, p. 232 (an VIII), 1800.
1829. — BOULLAY. Note sur l'eau distillée de Laitue. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XV, p. 19, 1829.
1896. — BOURQUELOT (Em.). Réaction de l'acide cyanhydrique. *Soc. de Pharm. de Paris* 4, XI, 1896, d'après le *Répert. de pharm.* [3]; VIII, p. 544, 1896.
1901. — Travaux de pharmacie galénique effectués à l'occasion de la nouvelle édition du Codex (Eau distillée de laurier-cerise). *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XIV, p. 521, 1901.
- 1909¹. — Des glucosides cyanhydriques fournissant dans leur dédoublement, de l'aldéhyde benzoïque ou de l'acétone. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIX, p. 577, 1909.
- 1909². — La *Linaria striata*, plante à acide cyanhydrique. *Soc. de Pharm. de Paris* 6, X, 1909, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXX, p. 577, 1909.
1911. — Stérilisation et dessiccation des plantes médicinales. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] III, p. 149, 1911.
1897. — BOURQUELOT (Em.) et BOUGAULT (J.). Sur quelques nouvelles réactions de l'acide cyanhydrique : influence de cet acide et de la chaleur sur l'action oxydante du sulfate de cuivre. *C. R. Soc. Biol.* [10] IV, p. 498, 1897.
1913. — BOURQUELOT (Em.) et BRIDEL (M.). Synthèse du géranyl-glucoside β à l'aide de l'émulsine ; sa présence dans les végétaux. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] VIII, p. 204, 1913.
- 1905¹. — BOURQUELOT (Em.) et DANJOU (Em.). Préparation du glucoside cyanhydrique du sureau à l'état cristallisé. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXII, p. 219, 1905,

- 1905². — Sur la « Sambunigrine », glucoside cyanhydrique nouveau, retiré des feuilles de Sureau noir. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXII, p. 385, 1905.
1907. — BOURQUELOT (Em.) et HERISSEY (H.). Isoméries dans les glucosides cyanhydriques ; sambunigrine et prulaurasine. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXVI, p. 5, 1907.
1911. — Appareil destiné au traitement des plantes fraîches par l'alcool bouillant. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] III, p. 145, 1911.
1907. — BRIDEL (M.). Remarques sur la préparation de l'eau distillée de laurier-cerise du nouveau Codex. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXVI, p. 21, 1907.
1908. — Nouvelle remarque sur l'eau distillée de laurier-cerise du Codex de 1908. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXVIII, p. 358, 1908.
1910. — Analyse de différents échantillons d'eau distillée de laurier-cerise. *Soc. de Pharm. de Paris* 2, II, 1910, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] I, p. 174, 1910.
1911. — Sur l'eau de laurier-cerise. *Soc. de Pharm. de Paris* 4, I, 1911, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] III, p. 187, 1911.
1820. — BROSSAT. Substance hilaro-morphitique de l'eau distillée de tilleul. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* VI, p. 396, 1820.
1903. — BRÜNNICH (J.-C.). L'acide cyanhydrique dans les plantes fourragères. *Journ. of the Chem. Society* LXXXIII, p. 788, 1903, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XVIII, p. 528, 1903.
1859. — BUIGNET (H.). Mémoire sur le cyanure double de potassium et de cuivre suivi d'un procédé nouveau pour doser l'acide cyanhydrique dans les liquides qui le renferment. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXV, p. 168, 1859.
1825. — BÜCHNER. Procédé pour préparer les eaux distillées pour qu'elles soient d'une longue conservation. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XI, p. 147, 1825.
1913. — CAMUS. Bouchage hermétique permettant au praticien d'opérer la stérilisation. *Bull. Pharm. S.-E.* XVIII, p. 33, 1913.

1834. — CANU (Le). Observations sur les préparations d'opium en général. *Journ. de Pharm. et de Sc. access.* XX, p. 605, 1834.
1884. — CARLES (P.). Eaux distillées filantes, moyen de les corriger. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] IX, p. 16, 1884.
1894. — A propos de l'eau de laurier-cerise. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* p. 216, 1894.
1900. — Valériane et oxydase. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XII, p. 148, 1900.
1840. — CASTILLON (A.). Lettre à M. le rédacteur du *Journ. de Pharm. du Midi* VII, p. 337, 1840.
1908. — CHARABOT (Eug.) et GATIN (C.-L.). Le parfum chez la plante. (*Encyclopédie scientifique.*) O. Doin, Paris, 1908.
1682. — CHARAS (Moïse). Pharmacopée royale galénique et chymique. T. I et II, Paris, 1682.
1833. — CHEVALIER. Sur la préparation des eaux distillées. *Bull. génér. de therap.*, d'après le *Journ. de Pharm. du Midi* I, p. 318, 1833-1834.
1892. — CHEYNET. Action de l'acide cyanhydrique sur le calomel. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXV, p. 456, 1892.
1902. — CLOWES (F.). Action de l'eau distillée sur le plomb. *Chem. News*, LXXXVI, p. 168, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XVI, p. 493, 1902.
1913. — COLLARD (Ed.). Etude de l'opium et des préparations opiacées dans les différentes pharmacopées. *Thèse Doct. pharm.*, Montpellier, 1913.
1902. — Conférence internationale pour l'unification de la formule des médicaments héroïques. Bruxelles, 1902.
1908. — COUPEROT (E.). Sur quelques végétaux à acide cyanhydrique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXVIII, p. 542, 1908.
1909. — Pertes en nitrates et en acide cyanhydrique, chez les plantes qui en renferment, pendant leur dessiccation. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIX, p. 100, 1909.
1910. — COWIE (W. B.). Commercial distilled Waters. *Pharm. Journ.* [5] XXX, p. 52, 1910.
1897. — DACLIN. Incompatibilité du chlorhydrate de cocaïne avec l'eau de laurier-cerise. *Bull. commercial* 31, I, 1897, d'après le *Répert. de pharm.* [3] IX, p. 293, 1897.

1894. — DENIGÈS (G.). Nouvelle méthode pour le dosage de l'acide cyanhydrique de l'eau distillée de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXIX, p. 10, 1894.
1895. — Sur une nouvelle méthode cyanimétrique et sur les applications qui en dérivent. *Ann. de Chim. et de Phys.* [7] VI, p. 381, 1895.
1912. — Sur un procédé très simple pour la conservation des réactifs phénylhydraziniques et des osazones. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* p. 513, 1912.
1913. — Précis de Chimie analytique, 4^e édit. Maloine, Paris, 1913.
1839. — DESCHAMPS. De l'action des amandes amères sur le mercure doux. *Journ. de Pharm. du Midi* VI, p. 186, 1839 et *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXV, p. 22, 1839.
1847. — Note sur l'eau distillée de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XII, p. 175, 1847.
1806. — DESCROISILLES (aîné). Notice sur les eaux distillées des plantes dites inodores ; sur la distillation de l'eau destinée à des expériences chimiques et sur les alambics. *Annales de Chimie* (1) LVII, p. 175, 1806.
1833. — DESMAREST (J.-L.). Note sur l'influence de l'oxygène dans la préparation des huiles volatiles et des eaux distillées. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XIX, p. 163, 1833.
1799. — DEYEUX. Réflexions à l'occasion des observations précédentes (voy. DUBUC 1799). *Journ. de la Soc. des Pharm. de Paris* III année, n° 1 (15 Prairial, an VII), p. 394, 1799.
1912. — DIENERT (F.). Eaux douces et eaux minérales. Ch. Bé ranger, Paris, 1912.
1864. — DRAGENDORFF. Sur le moyen de distinguer l'essence d'amandes amères d'avec la nitrobenzine. *Polyt. Notizblatt* p. 172, 1864, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XLVI, p. 74, 1864.
1913. — DREYFUS (D^r Georges L.); Néosalvarsan. [Erfahrungen mit Salvarsan IV] *Muenchen. mediz. Wochens.* 69, p. 630, 1913.
1799. — DUBUC (I). Observations, faites durant le mois de Nivôse dernier, sur les changements et altérations que les

(1) DUBUC (aîné), pharmacien à Rouen,

- eaux distillées éprouvent, tant avant qu'après leur congélation ; *Journ. de la Soc. des Pharm. de Paris* III année, n° 1 (15 Prairial, an VII), p. 393, 1799.
1900. — DUJARDIN (J.). Recherches rétrospectives sur l'art de la distillation Paris, 1900.
1830. — DUNESME WAHART. De l'action de l'acide sulfurique sur l'eau de fleur d'oranger. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XVI, p. 410, 1830.
- 1900 et 1901. — DUNSTAN (W. R.) et HENRY (T. H.). The Nature an Origin of the Poison of *Lotus arabicus*. *Proc. Roy. Soc.* LXVII, p. 224, 1900, et LXVIII, p. 374, 1901.
1902. — Cyanogenesis in Plants. Pars II. The Great Millet, *Sorghum vulgare* ; *Proc. Roy. Soc.* LXX, p. 153, 1902.
1902. — DUPUY (Ed.) et RIBAUT (H.). Cours de Pharmacie. 2° édit. A. Maloine, Paris, 1902.
1860. — DUREGAZZI. Essai des eaux distillées, *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXVII, p. 365, 1860.
1902. — DURIEU (E.). Titrage colorimétrique de l'eau distillée de laurier-cerise. *Bull. Sc. pharm.* VI, p. 151, 1902.
1837. — FAURY. Sur l'eau de Laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXIII, p. 136, 1837.
1895. — FISCHER. Ueber ein neues dem Amygdalin ähnliches Glucosid ; *Ber. d. Chem. Ges.* XXVIII, p. 1508, 1895.
1899. — FOUQUET. Action de l'acide cyanhydrique sur le calomel *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XX, p. 397, 1889.
1864. — FRAISSE. Note sur une eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XLVI, p. 27, 1864.
1897. — FROMM (P.). Zusammenstellende und ergänzende Studie über das Bittermandelwasser. *Apoth. Zeit.* XII, 31, p. 254, 1897.
1898. — FRUCTUS (X.). Eau de fleur d'oranger et sirop d'iodeure ferreux. *Bull. Pharm. S.-E.* III, p. 240, 1898.
1833. — GAY (J. P. J.). Notice sur la distillation. *Journ. de Pharm. du Midi* I, p. 333, 1833-1834.
1835. — GEIGER (Ph. L.). Sur l'eau d'amandes amères. *Ann. der Pharm.* (2) XIII, p. 195, 1835. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXI, p. 343, 1835.
1860. — GEISELER. Sur l'acide cyanhydrique fourni par les feuilles et les fleurs du cerisier à grappes. *Archiv. der Pharm.* CH, p. 142, 1860, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXVIII, p. 79, 1860.

1908. — GERBER (G.) et COTTE (J.). Une nouvelle plante à acide cyanhydrique. *Un. pharm.* p. 395, 1908.
1910. — GIFFEN (YAN). La réaction de l'acide prussique avec le nitro-prussiate de Na. *Pharm. Weekbl. Amsterdam* N° 47, p. 1043, 1910.
1912. — GILDEMEISTER (E.). Les huiles essentielles. *Traduction de Gustave Laloue, d'après la 2^e édition allemande.* J. B. Baillière, Paris, 1912.
1906. — GLASS (W. S.). The official aromatic Waters. *Pharm. Journ.* [4] XII, p. 344, 1906.
1894. — GLUCKSMANN (C.). Dosage pondéral de l'acide cyanhydrique dans les eaux distillées d'amandes amères et de laurier-cerise. *Pharm. Zeitschrift für Russland* XXXIII, p. 346, 1894.
1848. — GOBLEY. Rapport fait à la Société de pharmacie sur un mémoire de M. Lepage, ayant pour titre : Expériences pour servir à l'histoire chimico-pharmaceutique des feuilles de Laurier-cerise, de leur eau distillée et de celle d'Am. amères. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XV, p. 40, 1848.
1866. — Sur les eaux distillées de fleurs et de feuilles d'oranger. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] III, p. 249, 1866.
1905. — GOUTAL (B.). Essai sur la cryoscopie des eaux distillées pharmaceutiques. *Thèse Doct. Pharm. Montpellier*, 1905.
1893. — GRÉGOR (C.). Sur le dosage de l'acide cyanhydrique dans l'eau de laurier-cerise. *Apoth. Zeit.* p. 149, 1893. d'après le *Reperl. de Pharm.* [3] V, p. 219, 1893.
1914. — GRÉLOT (P.). Sur la précipitation des alcaloïdes par certaines eaux de laurier-cerise. *Bull. Sc. pharm.* XXI, p. 17, 1914.
1906. — GRESHOFF (M.). Sur la distribution de l'acide cyanhydrique dans le règne végétal. *Bull. Sc. pharm.* XIII, p. 589, 1906.
1908. — Een nieuwe natuurlyke groep van Blauwzuurplanten de Juncaginaceae. *Pharm. Weekblad, Amsterdam* n° 40, p. 1165, 1908.
1910. — Etudes phytochimiques faites au jardin botanique de Kiew. *Pharm. Weekbl. Amsterdam* N° 47, p. 146, 1910.

- 1898-99. — GUÉGEN (F.). Recherches sur les organismes mycéliens des solutions pharmaceutiques. Etudes biologiques sur le *Penicillium Glaucum*. *Bull. Soc. mycol. de France* XIV, p. 201, 1898.
1905. — GUÉRIN (G.). Modifications aux méthodes de Liebig et de Fordos et Gélis pour le dosage volumétrique de l'acide cyanhydrique libre en solution aqueuse. Application au titrage de l'eau de laurier-cerise et de l'eau d'amandes-amères. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXII, p. 433, 1905.
1909. — GUÉRIN (G.) et GONET (L.). La méthode de Buignet pour le dosage de l'acide cyanhydrique et le titrage de l'eau de laurier-cerise ; correction et modification. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIX, p. 234, 1909.
1907. — GUÉRIN (P.). Les plantes à acide cyanhydrique. *Revue scientifique* [5] VIII, p. 65, 1907.
1838. — GUIBOURT. Observations sur la conservation des eaux distillées, d'après *Journ. de Pharm. du Midi* V, p. 307 1838.
- 1890¹. — GUIGNARD (L.). Sur la localisation, dans les amandes et le laurier-cerise, des principes qui fournissent l'acide cyanhydrique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXI, p. 233, 1890.
- 1890². — Recherches sur la localisation des principes actifs des Crucifères. *Journ. de Botan. Morot* IV, p. 384, 1890.
- 1906¹. — Le Haricot à acide cyanhydrique (*Phaseolus lunatus* L.). Etude historique, botanique et chimique. Nouveau procédé pour déceler l'acide cyanhydrique. *Bull. Sc. pharm.* XIII, p. 129, 193, 337, 401. 1906.
- 1906². — Nouveaux exemples de Rosacées à acide cyanhydrique. *C. R. Acad. Sc. Paris* CXLIII, p. 451, 1906, et *Bull. Sc. pharm.* XIII, p. 525, 1906.
- 1906³. — Sur l'existence d'un composé cyanique chez les Passiflorées. *Bull. Sc. Pharm.* XIII, p. 603, 1906.
1907. — Sur la greffe des plantes à acide cyanhydrique. *C. R. Acad. Sc. Paris* CVL, p. 1376, 1907.
1909. — Influence de l'anesthésie et du gel sur le dédoublement de certains glucosides chez les plantes. *C. R. Acad. Sc. Paris* CIL, p. 91, 1909.
1901. — GUIGUES (P.). Eaux distillées. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* p. 193, 1901.

1860. — GUILLAUMONT. Note sur l'eau de fleur d'oranger et sur les vases dans lesquels on doit la renfermer. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [3] XXXVIII, p. 172, 1860.
1896. — HAVASSE. Altération de l'eau de laurier-cerise. *Journ. de pharm. de Liège*. Août, 1896.
1909. — HECKEL (Ed.). Influence des anesthésiques et du gel sur les plantes à coumarine. *C. R. Acad. Sc. Paris*, CIL, p. 829, 1909.
1909. — HENRARD (L.). Eau de laurier-cerise ; son incompatibilité avec le chlorhydrate de morphine. Falsification par dilution suivie du renforcement du titre en HCN ou par soustraction d'essence. *Ann. de Pharm.* LOUVAIN, p. 529, 1909, d'après *Bull. Ph. S.-E.* XV, p. 125, 1910.
1857. — HENRY (O.) et H. HUMBERT (E.). Recherches chimiques et médico-légales sur l'acide cyanhydrique et ses composés. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXI, p. 171, 1857.
- 1906¹. — HERISSEY (II.). Sur la « prulaurasine », glucoside cyanhydrique cristallisé, retiré des feuilles de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIII, p. 5, 1906.
- 1906². — Sur le dosage de petites quantités d'aldéhyde benzoïque. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIII, p. 60, 1906.
- 1906³. — Sur la nature chimique du glucoside cyanhydrique contenu dans les semences d'*Eriobotrya japonica*. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIV, p. 350, 1906.
- 1906⁴. — Sur l'existence de la « prulaurasine » dans le *Cotonaster microphylla*, Wall. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIV, p. 537, 1906.
1907. — Présence de l'amygdonitrileglucoside dans le *Cerasus Padus*, Delarb. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXVI, p. 194, 1907.
1912. — Présence de l'amygdonitrileglucoside dans le *Photinia serrulata* Lindl. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 574, 1912.
1902. — HOLDERMANN (E.). Ueber den Gehalt des officinellen Zinnmtwassers an Zinnmtsäure. *Pharm. centralh.* XLIII p. 21, 1902.
1887. — IGEL. Eaux aromatiques. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XVI, p. 355, 1887.

1905. — ITALLIE (Van L.). Sur l'existence, dans le *Thalictrum aquilegifolium*, d'un composé fournissant de l'acide cyanhydrique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXII, p. 337, 1905.
1910. — Die Blausaure in der Gattung *Thalictrum*. *Arch. der Pharm.* 248, p. 251, 1910.
1894. — JADIN (F.). Du siège des principes médicamenteux dans les végétaux. Etude histochimique. P. Klincksieck, Paris, 1894.
1906. — JITSCHY. Sur la présence de l'acide cyanhydrique dans les eaux distillées de quelques végétaux croissant en Belgique. *Soc. de pharm.* 3 IX, 1906, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXIV, p. 355, 1906.
1885. — JORISSEN (A.). Recherches sur la production de l'acide cyanhydrique dans le règne végétal, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XI, p. 286, 1885.
1894. — Sur la présence de l'acide cyanhydrique dans les plantes. *Journ. de Pharm. d'Anvers* 1894, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXX, p. 124, 1894.
1891. — JORISSEN (A.) et HAIRS (E.). La Linamarine. Nouveau glucoside fournissant de l'acide cyanhydrique par dédoublement, et retiré du *Linum usitatissimum*. *Bull. Acad. roy. de Belgique* [3] XXI, p. 529, 1891.
- 1913¹. — JUILLET (A.). L'eau distillée de laurier-cerise, préparée avec des feuilles d'âge différent. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] VIII, p. 253, 1913.
- 1913². — Sur les altérations des eaux distillées médicamenteuses et les moyens de les obtenir stériles pour en assurer la conservation. *Bull. Pharm. S.-E.* XVIII, p. 603, 1913.
1897. — JULLIARD. Sur la préparation des eaux distillées. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] VI, p. 442, 1897.
1875. — KALBRUNER (H.). Sur les fleurs de tilleul. *Zeitschrift d. allg. Oesterr. Apoth. Vereins*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] XXI, p. 361, 1875.
1891. — KOHLRAUSCH (von F.). Ueber die Löslichkeit einiger Gläser in kaltem Wasser. *Ann. der Physik und Chemie.* N. F. Bd. XLIV, p. 577, 1891.
1913. — LABAT (A.). Incompatibilité entre l'arrhénal et l'eau de laurier-cerise. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, p. 63, 1913.

1897. — LAMBERT (A.). Rapport présenté à la Société de pharmacie de Lyon, sur la révision du Codex (Eaux distillées). *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] VI, p. 354. 1897.
1865. — LANGLOIS. Action comparative de l'eau distillée aérée et de l'eau de source ou de rivière sur le plomb et sur quelques autres métaux. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] II, p. 29, 1865.
1869. — LEBAGUE (Eug.). Observations au sujet de la note présentée à l'Académie de Médecine, par M. SOUTTETEN, au nom de M. SCHOENBEIN sur un réactif très sensible de l'acide cyanhydrique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] IX, p. 107, 1869.
1910. — LÉGER. Sur l'altération de l'eau de laurier-cerise. *Soc. de Pharm. de Paris* 1. VI, 1910, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] I, p. 606, 1910.
1763. — LEMERY (N.). Pharmacopée universelle, 5^e édit. t. I, Paris, 1763, t. II, Paris, 1764.
1912. — LENORMAND (C.). Sur la déperdition en acide cyanhydrique de l'eau de laurier-cerise conservée en flacon ouvert. *Bull. Sc. pharm.* XIX, p. 68, 1912.
1877. — LÉONARD. Action de la lumière sur la production de l'amygdaline dans les feuilles de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] XXV, p. 201, 1877.
- 1848¹. — LEPAGE (P. H.). Expériences pour servir à l'histoire chimico-pharmaceutique des feuilles de laurier-cerise, de leur eau distillée et de celle d'amandes amères. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XIV, p. 190, 1848.
- 1848². — Nouvelle observation relative à la préexistence de l'huile volatile et de l'acide cyanhydrique dans les feuilles vertes de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XV, p. 274, 1848.
1849. — Observation relative à la conservation de l'hydrolat de laurier-cerise par l'addition d'une petite quantité d'acide sulfurique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XVI, p. 346, 1849.
1899. — LEXTREIT. Note sur le dosage de l'acide cyanhydrique par le procédé de Liebig. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] IX, p. 323, 1899.
1851. — LIEBIG. Sur un procédé à déterminer la proportion d'acide cyanhydrique contenu dans l'acide prussique médicinal et dans les eaux d'amandes amères et de

laurier-cerise, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XIX, p. 297, 1851.

1837. — LIEBIG (J.) et WOEHLER (F.). Emploi d'un nouveau médicament à la place des eaux distillées de laurier-cerise ou d'amandes amères. *Ann. de Chimie* XXII, p. 3, 1837, d'après le *Journ. de Pharm. du Midi* IV, p. 363, 1837.
1879. — LINK (A.) et MÖCKEL (R.). Sur la sensibilité des diverses réactions de l'acide cyanhydrique. *Zeitschrift für analytische Chemie* XVII, p. 455, 1879, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] XXX, p. 302, 1879.
1910. — LITTERSCHEID (T. M.). Precipitation of Alkaloidal Solutions with Bitter Almond Water. *Apoth. Zeit.* p. 25, 1910, d'après le *Pharm. Journ.* [5] XXX p. 398, 1910.
1787. — LUNNEL (de) ou DELUNEL. Réflexions sur la distillation des plantes inodores. *Journ. de médecine, chirurgie, pharmacie*, etc., LXX, p. 103, 1787.
1801. — . Mémoire sur l'eau distillée de quelques plantes dites inodores. *Annales de Chimie* [1] XXXVIII, p. 300, an IX (1801).
1897. — LUTZ (L.). Sur la présence et la localisation dans les graines d'un certain nombre de Pomacées de principes fournissant l'acide cyanhydrique. *Union Pharm.* p. 193, 1897.
1913. — MACÉ (F.). *Traité pratique de bactériologie*. 6^e édit., 2 T. Baillière et f., Paris, 1913.
1858. — MAISCH. Falsification de l'essence d'amandes amères au moyen de la nitro-benzine. *Buchner's Repertor* VII, p. 125, 1858, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXIV, p. 75, 1858.
1873. — MALENFAUT (L.). Observations sur les eaux distillées de plantes fraîches obtenues par distillation à feu nu, et en particulier de l'eau de fleurs d'oranger. *Union pharm.* p. 33, 1873.
1900. — MALMÉJAC (F.). Note sur une altération de l'eau distillée de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XI, p. 222, 1900.
1901. — MANSEAU. Moyen de remédier à une altération de l'eau de fleurs d'oranger. *Bull. Soc. Ph. Bordeaux* p. 287, 1901.
1861. — MARAIS. Les eaux distillées (Rapport sur). *Soc. de Pharm. de Paris*, 17 IV, 1861. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXIX, p. 355, 1861.

1864. — Supplément au rapport sur les eaux distillées en vue de la revision du Codex. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XLV, p. 492, 1864.
1878. — MARCHAND (L.). Organisation et nature de l'*Hygrocrocis arsenicus*, Breb. *C. R. Acad. Sc. Paris*, LXXXVII, p. 761, 1878.
1903. — MARIDET. Sur l'eau distillée de laurier-cerise. *Rep. Pharm.* [3] XV, p. 341, 1903.
1910. — MARTINDALE (H.). Antiseptic powers of essential oils. *Pharm. Journ.* [4] XXXI, p. 668, 1910.
1605. — MATTHIOLUS (P.-A.). Les commentaires sur les six livres de Pedacius. Dioscoride Anazarbeen de la matière médicale. Bref discours de la Distillation des Eaux, p. 600-606, 1605.
1861. — MAYET. Observations relatives à l'eau distillée d'amandes amères et à l'eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XL, p. 13, 1861.
1862. — Sur les eaux de laurier-cerise et d'amandes-amères (Lettre à MM. les rédacteurs du Journal). *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XLII, p. 62, 1862.
1834. — MENIGAUT. Conservation et reposition des médicaments. *Journ. de Pharm. du Midi*. II, p. 439, 1834-1835.
1833. — MÉRAT et DE LENS. Dictionnaire universel de Matière médicale, T. V, 1833.
1840. — MÉRO. Sur l'eau de fleurs d'oranger. *Journ. des Conn. Néces.*, d'après le *Journ. de Pharm. du Midi* VII, p. 190, 1840.
1841. — Sur le commerce de l'eau de fleurs d'oranger. Communication faite à M. le Rédacteur en chef du *Journ. de Pharm. du Midi* VIII, p. 412, 1841.
1894. — MESNARD (Eugène). Recherches sur la formation des huiles grasses et des huiles essentielles dans les végétaux. *Thèse Doct. ès Sc. nat.*, Paris, 1894.
1836. — MIALHE (L.). Essai de propositions et d'observations pharmaceutiques. *Thèse Pharm.* Paris, 1836.
1843. — De l'action de l'acide cyanhydrique et des cyanures alcalins sur les protosels de mercure en général et sur le protochlorure de mercure en particulier. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] III, p. 218, 1843.
1911. — MILLIAN. Eau distillée et sérum artificiel. *Union pharm.* p. 562, 1911.

1894. — MINER (A.). The preparation of Aromatic Water *The Apothecary* p. 113, 1894, d'après le *Pharm. Journ.* [3] XXIV, p. 585, 1894.
1909. — MIRANDE (M.). Influence exercée par certaines vapeurs sur la cyanogénèse végétale. Procédé rapide pour la recherche des plantes à acide cyanhydrique. *C. R. Acad. Sc. Paris*, CIL, p. 140, 1909.
1912. — Sur un nouveau groupe naturel de plantes à acide cyanhydrique, les « Calycanthacées ». *C. R. Acad. Sc. Paris*, p. 337, 1912.
1910. — MOIR (J.). Nouveau réactif de l'acide cyanhydrique. *Proceedings of the chem. Society*, V, 1910, d'après le *Répert. de pharm.* [3] XXIII, p. 27, 1911.
1832. — MOUCHON (Em.). Observations sur les solutés d'opium traités par l'eau de laitue officinale. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.*, XVIII, p. 68, 1832.
1911. — MÜLLER (Paul Th.). Ueber den Bakterienghalt des in Apotheken erhältlichen destillierten Wassers. *Muenchen. mediz. Wochens.* 58, p. 2739, 1911.
1910. — MYTTENAERE (F. de). L'eau de laurier-cerise, sa composition, ses falsifications, son incompatibilité avec les sels d'alcaloïdes. *Bull. de l'Acad. Royale de Belgique*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] II, p. 217, 1910.
1912. — Le dosage de l'essence dans l'eau de laurier-cerise, action de l'aldéhyde cyanhydrique sur les aldéhydes et les cétones. Un nouveau procédé de dosage des aldéhydes. *Journ. de Pharm. d'Anvers* LXVIII, p. 171, 1912, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 505, 1912.
1911. — NAVARRE (P.). Notes sur la préparation en grand de l'eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chimie* [7] III, p. 15, 1911.
1837. — OSSIAN (H.). Recherches chimico-légales, pour démontrer la présence de très petites quantités d'acide hydrocyanique, soit libre, soit combiné. *Journ. de Pharm. et des Sc. acces.* XXIII, p. 23, 1837.
1911. — PANCIER (F.). Note sur la préparation de l'eau distillée de laurier-cerise. *Bull. Sc. pharm.* XVIII, p. 525, 1911.
1838. — PATON (P. C.). Observations sur l'hydrolat de laurier-cerise. *Thèse pharm. Paris*, 1838.

1891. — PATROUILLARD. Eau distillée de laurier-cerise et chlorhydrate de morphine. *Société des Pharmaciens de l'Eure* p. 94, 1891, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXIV, p. 533, 1891.
1878. — PECKOLT (Th.). *Monographia do Milho e da Mandioca. Rio de Janeiro*, 1878.
1912. — PÉPIN (C.). La pharmacologie du 606. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 254, 1912.
1891. — PERROT (E.). Contribution à l'étude histologique des Lauracées. *Thèse Pharm. Paris*, 1891.
1844. — PERSONNE. Recherche et dosage du plomb contenu dans l'eau de fleurs d'oranger. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] VI, p. 216, 1844.
1911. — PHARMACIE CENTRALE DE FRANCE et MAISON POULENC. Revision du Codex 1908. *Union pharm.* p. 464, 1911.

PHARMACOPÉES

1898. — *British Pharmacopœia*, 1898.
1818. — *Codex Medicamentarius sive Pharmacopœa Gallica*, 1818.
1837. — *Codex Pharmacopée française*, 1837.
1866. — *Codex Medicamentarius Pharmacopée française*, 1866.
1884. — *Codex Medicamentarius Pharmacopée française*, 1884.
1908. — *Codex Medicamentarius Gallicus, Pharmacopée française*, 1908.
1910. — *Deutsches Arzneibuch*, 1910.
1905. — *Farmacopea Chilena*, 1905.
1905. — *Farmacopea Oficial Española*, 1905.
1909. — *Farmacopea Ufficiale del Regno d'Italia*, 1909.
1907. — *Formulaire pharmaceutique des Hôpitaux militaires*, 1907.
1909. — *Pharmacopée Grecque*, 1909.
1902. — *Pharmacopée Russe*, 1902.
1906. — *Pharmacopœa Belgica, Pharmacopée Belge*, 1906.
1907. — *Pharmacopœa Helvetica. Edition française*, 1907.
1905. — *Pharmacopœia of the United States of America*, 1905.
1892. — PHISALIX (C.). Recherches physiologiques sur les chromatophores des Céphalopodes. *Arch. de Physiol. norm et pathol.* [5] IV, p. 207, 1892.
1898. — PLANCHON (L.). Sur la fréquence du *Penicillium glaucum* Link., dans les liquides chimiques et pharmaceutiques altérés. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] I, p. 537, 1898.

1900. — Influence de divers milieux chimiques sur quelques champignons du groupe des Dénatiées. *Thèse Doct. ès sc. nat. Paris*, 1900.
1859. — POËLLNITZ. Recherche de l'acide cyanhydrique. *Polytechn. centralhalle* p. 63, 1859, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXV, p. 316, 1859.
1644. — POMET (Pierre). Histoire générale des drogues, Paris, 1644.
1910. — POUGET. Action des rayons ultraviolets sur les plantes à coumarine et quelques plantes dont l'odeur provient de glucosides dédoublés. *C. R. Acad. Sc. Paris, CLI*, p. 566, 1910.
1912. — Sur l'action des rayons ultra-violet sur l'eau de laurier-cerise et les solutions aqueuses d'acide cyanhydrique. *C. R. 41^{me} Session de l'Association française pour l'avancement des sciences*, p. 778, 1912.
1904. — POWER (F. B.) et GORNALL (F. H.). Gynocardin, a new cyanogenetic glucoside *Proc. Chem. Soc. XX*, p. 137, 1904.
1844. — PRENLELOUP (A.). Sur l'action de l'hydrolat de laurier-cerise sur le calomel. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] VI, p. 47, 1844.
1892. — RANWEZ (Fernand). Sur le dosage des essences dans les eaux distillées aromatiques. *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique.* [4] VI, p. 757, 1892.
- 1912¹. — REBIÈRE (G.). Eau distillée et sérums artificiels. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 300, 1912.
- 1912². — A propos de la flore et de la faune microscopiques de l'eau distillée. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 490, 1912.
1913. — REDDÉ. Incompatibilité entre les sels alcalins et l'eau de laurier-cerise. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] VII, p. 585, 1913.
1829. — REGIMBEAU (Eug.). Sur l'action réciproque du protochlorure de mercure et de l'acide hydro-cyanique. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XV, p. 522, 1829.
1911. — RENAULT. Note sur l'eau de laurier-cerise. *Bull. de Pharm. du S.-E.* XVI, p. 501, 1911.
- 1910¹. — RIBAUT (H.). Quelques observations critiques sur le Codex de 1908. Eau distillée de laurier-cerise. *Bull. Sc. pharm.* XVII, p. 144, 1910.
- 1910². — Sur la stabilité de l'eau de laurier-cerise. *Bull. Sc. pharm.* XVII, p. 583, 1910.

1912. — RICHAUD (Alb.). Salvarsan et eau distillée. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [7] V, p. 399, 1912.
1905. — RICHARD (Th.), und WELIS. Revision der Atomgewichte von Natrium und Chlor. *Zeitschr. f. anorg. Chemie.* Bd. 47, p. 65, 1905.
1818. — RISSO (A.) et POITEAU (A.). Histoire et culture des Orangers. *Edition A. du Breuil.* H. Plon et Masson, Paris, 1872.
1854. — ROBERTON (J.). Détermination de la force des préparations pharmaceutiques contenant de l'acide prussique d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXV, p. 209, 1854.
1822. — ROBQUET. Nouvelles expériences sur l'huile volatile d'amandes amères. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* VIII, p. 293, 1822.
1830. — ROBQUET et BOUTRON-CHARLARD. Nouvelles expériences sur les amandes amères et sur l'huile volatile qu'elles fournissent. *Ann. de Chim. et de Phys.* [2] XLIV, p. 352, 1830.
1837. — Notice historique des travaux entrepris sur les amandes amères, suivie de quelques réflexions sur la mémoire de MM. WÖHLER et LIEBIG, publié dans les *Annales de chimie et de physique* t. LXIV, *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXIII, p. 589, 1837.
1910. — ROSENTHALER. Titrimetrische Bestimmung der Blausäure besonders in und neben Benzaldehydcyanhydrin. *Archiv. der Pharm.* 248, p. 529, 1910.
1906. — RUTERFORD HILL (J.). Note on a strychnine mixture. *Pharm. Journ.* [4] XXII, p. 224, 1906.
1912. — SAINT-SERNIN (Albert). Préparation industrielle de l'eau distillée de laurier-cerise. *Soc. Pharm. de Bordeaux* p. 431, 1912.
1868. — SCHOENBEIN. Réactif d'une surprenante sensibilité pour découvrir les moindres traces d'acide hydrocyanique *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] VIII, p. 325, 1868.
1900. — SCHREINER OSWALD. History of the Art of Distillation Apparatus. *Pharmaceutical Review.* vol. XVIII, pp. 447, 493, 550, 1900 ; vol. XIX, pp. 15, 68, 108, 157, 1901.
1909. — SIEGFRIED (K.). L'eau de laurier-cerise de la pharmacopée suisse, *Aqua Laurocerasi.* *Journ. suisse de Chim. et Pharm.* XLVII, p. 541, 1909.

1911. — Eau de laurier-cerise. *N. R.* p. 60, 1911, d'après le *Bull. Pharm. S.-E.* XVI, p. 354, 1911.
1831. — SOUBEIRAN (E.). Note sur l'eau distillée de fleurs d'oranger factice. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XVII, p. 619, 1831.
1834. — Sur la préparation des eaux distillées. *Bull. génér. de Thérap.*, d'après le *Journ. de Pharm. du Midi* II, p. 130, 1834-1835, et le *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XX, p. 652, 1834.
1836. — Sur la préparation des Eaux distillées. *Bull. génér. de Thérap.*, d'après le *Journ. de Pharm. du Midi* III, p. 262, 1836.
1845. — Conservation de l'eau de fleurs d'oranger. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] VIII, p. 350, 1845.
1887. — SOUBEIRAN (E.) et REGNAULD (J.). *Traité de pharmacie*, 9^e édit., Maloine, Paris, 1887.
1837. — SQUIRE (P.). Note sur la présence du plomb dans l'eau distillée de fleurs d'oranger. *British Annales of Medicine*, 1837, d'après le *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXIII, p. 183, 1837.
1873. — STAN-MARTIN. Sur l'eau de fleurs d'oranger officinale. *Bull. de thérap.*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] XVII, p. 138, 1873.
1902. — TARBOURIECH (J.). Observations pratiques en analyse chimique. Sur le titrage de l'eau de laurier-cerise. *Bull. Pharm. S.-E.* VII, p. 571, 1902.
1895. — TELMON (H.). Etude des transformations subies par les chlorures de mercure au contact de quelques substances inorganiques et organiques. *Thèse pharm. Montpellier*, 1895.
1907. — TIMÉRY. Emploi de la phtalophénone, sous forme de papier réactif pour l'acide cyanhydrique. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6] XXV, p. 51, 1907.
1840. — THOMAS. Observations de pharmacie pratique ; conservation des eaux distillées ; *Journ. de Pharm. du Midi* VII, p. 50, 1840.
1890. — THOMAS (H.). Recherche de traces de cuivre dans l'eau distillée. *Pharm. Centralh.* p. 31, 1890, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXIII, p. 27, 1891.

1914. — TIFFENEAU (Marc). Incompatibilité de la mélubrine avec les préparations contenant des aldéhydes (eau de laurier-cerise, eau de cannelle, etc.). Dosage des aldéhydes. *Bull. Sc. Pharm.* XX, p. 71, 1914.
1910. — TIXIER (L.). Sur les propriétés catalytiques de l'eau distillée commerciale. *Bull. Sc. pharm.* XVII, 82, 1910.
1895. — TREUB. Sur la localisation, le transport et le rôle de l'acide cyanhydrique dans le *Pangium edule* Reinw. *Ann. du Jardin botan. de Buitenzorg* XIII, p. 1, 1895.
1906. — TSCHIRCH (A.). Die Harze und Harzebehälter. Leipzig, 1906.
1912. — Handbuch der Pharmacognosie. *Erste Abt.* Chr. Herm. Tauchnitz, Leipzig, 1912.
1911. — TURLOT (J. G.). A propos de la recherche de l'acide cyanhydrique dans les plantes. *Journ. de Pharm. d'Anvers*, 67^e a., I, p. 165, 1911.
1906. — VACHAT. Sur les graines dites à acide cyanhydrique. *Bull. de Pharm. de Lyon* XXVIII, p. 129, 1906.
1840. — VELTMANN. Moyen de distinguer l'eau de laurier-cerise de de l'eau d'amandes amères. *Ann. de Pharm.* XXXIV. 2, 235, 1840, d'après le *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* XXVI, p. 635, 1840.
- 1891¹. — VIRON (L.). Action du réactif sulfo-carbazotique sur les eaux distillées. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXIII, p. 441, 1891.
- 1891². — Rôle des Schizophytes dans les réactions qui se passent dans les eaux distillées. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXIII, p. 586, 1891.
1892. — Sur quelques matières colorantes solubles, produites par les bactériacées dans les eaux distillées médicinales. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XXV, p. 411, 1892.
1821. — VOGEL. Sur l'huile volatile des amandes amères comme poison. *Journ. de Pharm. et des Sc. access.* VII, p. 465. 1821.
1866. — VOGEL (Prof. Dr A.). Ueber einen Salzäuregehalt des mit Zusatz von Chlorbarium destillirten Wassers. *Chem. Central-Blatt* [2] XL, p. 557, 1866.
1886. — VORTMANN (G.). Eine neue Reaction zur Nachweisung geringer Mengen Blausäure. *Monatshefte f. Chemie* VII, p. 416, 1886.

1872. — VUAFIART. Observations sur l'eau de fleurs d'oranger distillée à la vapeur. *Journ. de Pharm. et de Chim.* [4] XVI, p. 49, 1872.
1857. — WAGNER-RUDOLF. Eau de roses artificielle. *Jahresbericht über Fortschritte der chem.*, 2^e an., 260, 1857, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XXXII, p. 397, 1857.
1885. — WAHU. Essence de Rose. *Journ. de Méd. et de Pharm. d'Algérie*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5] XI, p. 228, 1885.
1911. — WALTER (O.), KRASNOSELSKY (L.), MAXIMOW (N.-A) et MALCEWSKY (W.). Ueber den Blausäuregehalt der Bambus-chöszlinge. *Bull. Agric. Indes néerland.* N^o 42, d'après le *Bull. Sc. Pharm.* XVIII, p. 252, 1911.
1845. — WARRINGTON. Sur les eaux distillées. *Pharm. Journ.*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] VIII, p. 277, 1845.
1844. — WEBER. Réactif pour distinguer entre elles les eaux de laurier-cerise et d'amandes amères. *Journ. de Chim. médicale*, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] VI, p. 21, 1844.
1911. — WECHSELMANN. Neuere Erfahrungen über intravenöse Salvarsan injectionen ohne Reaktionserscheinungen. *Muenchen. mediz. Wochens.* 58, p. 1510, 1911.
1905. — WEEHUIZEN (F.). Phenolphthalin als Reagens auf Blausäure. *Pharm. Centralh.*, 46^e an., [2] XXVI, p. 256, 1905.
1909. — WEITBRECHT (W.). L'eau de laurier-cerise. Aqua Laurocerasi. *Journ. Suisse de Chim. et Pharm.* XLVII, p. 461, 1909.
1900. — WENDER (N.) et GREGOR (G.). Dosage des huiles essentielles dans les solutions ou dans les drogues. *Giornale di farmacia de Trieste*, p. 46, 1900, d'après le *Répert. de Pharm.* [3] XII, p. 131, 1900.
1899. — WENTZKY (O.). Zur Prüfung des destillirten Wassers auf Schwefelsäure und Kupfer. *Pharm. Zeit.* XLIV, p. 654, 1899.
1851. — WICKE. Présence de l'amygdaline dans quelques plantes. *Ann. der Chem. und Pharm.* [2] III, p. 79, d'après le *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3] XX, p. 311, 1851.
1911. — WIRTH (P.-H.). Untersuchungen über Blausäure. Benzaldehydlösungen in Verbindung mit Kirschlorbeerwasser. *Arch. der Pharm.* CCXLIV, p. 382, 1911.

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI
